

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1962

THÈSE

N° 1-265

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Jean Claude DISSOUS

né le 4 avril 1933, à Alep (Syrie)

Présentée et soutenue publiquement le 1962

LE TEST DE LA DOUBLE IGNORANCE
(DOUBLE BLIND) EST-IL APPLICABLE
AUX ESSAIS THERAPEUTIQUES
VISANT L'ULCERE GASTRO-DUODENAL ?

Président :

Mr. Michel CONTE

Professeur

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1962

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Jean Claude DISSOUS

né le 4 avril 1933, à Alep (Syrie)

Présentée et soutenue publiquement le

LE TEST DE LA DOUBLE IGNORANCE
(DOUBLE BLIND) EST-IL APPLICABLE
AUX ESSAIS THERAPEUTIQUES
VISANT L'ULCERE GASTRO-DUODENAL ?



Président :

Mr. Michel CONTE

Professeur

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Debré (R.), Fey (B.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Olivier (E.), Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutaililis (D), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN Léon BINET.

Membre de l'Institut

1^{er} ASSESSEUR Jean VERNE

2^e ASSESSEUR Gaston CORDIER

I. — PROFESSEURS

1^o CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	{ JAYLE (M.-F.)
	{ SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	N...
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	{ BINET (L.)
	{ BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	{ DOGNON (A.)
	{ DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	CONTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale	{ DESGREZ (P.)
	{ POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIERE (F.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pharmacologie	LÉVY (M ^{lle} J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

MM.

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon LORTAT-JACOB (J.-L.)
	Cochin LEGER (L.)
	Hôtel-Dieu PATEL (J.)
	Pitié CORDIER (G.)
	Saint-Antoine GOSSET (J.)
	Salpêtrière SICARD (A.)
	Tenon OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDART d'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Bouicaud LENÈGRE (J.)
	Broussais SOULIÉ (P.)
	Cochin JUSTIN-BESANÇON (L.)
	Cochin BROUET (G.)
	Hôtel-Dieu BARIÉTY (M.)
	Lariboisière SÈZE (S. de)
	Pitié DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	Baudelocque LACOMME (M.)
	Foch (Suresnes) MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique	PADOVANI (P.)
Sémiologie médicale	DOMART (A.)
Sémiologie et clinique chirurgicales	POILLEUX (F.)
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R.)

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine	BOUR (H.)
	LHERMITTE (F.)
	PEQUIGNOT (H.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAÎTRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

MM.

Anatomie	CABROL (G.) COUINAUD (G.) GILLOT (G.) OLIVIER (G.)
	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch.
Anatomie pathologique . . .	ABELANET (R.) BUSSER (F.) CHOMETTE (G.) GOUYCOU (Ch.), m. conf. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	KERN (E.) VOURC'H (G.)
Bactériologie	BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.)
	BAILLIEU Et. m. conf. BOURILLON (R.) CARTIER (P.) DREYFUS (J.-Cl.) GONNARD (P.) KRUI (J.) JEROME (H.)
Biochimie médicale	
Biologie appliquée à l'Éducation Physique et aux Sports . . .	PLAS (F.)
Carcinologie	BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)
Dermato-Syphiligraphie . . .	CIVATTE (J.) DUPERRAT (B.)
Electro-Radiologie	LEDoux-LEBARD (G.)
Hématologie	BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.)
Histologie	COUJARD (R.), pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)
Hydrologie	BESANÇON (F.) CORNET (A.)
	BOYER (J.) pr. s. ch. BLANCHER (G.) CORRE-HURST (Mme L.) SAPIN-JALOUSTRÉ (H.)
Hygiène	BASTIN (R.) DUPONT (V.)
Maladies infectieuses	
Médecine légale	DEROBERT (L.), pr. s. ch. FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.) PERTUISET (B.)
Neuro-chirurgie	
	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (C.) THOYER-ROZAT (J.)
Obstétrique	BRÉGEAT (P.) DUBOIS (A.) SARAUX (H.)
Ophtalmologie	

MM.

Orthopédie	JUDET (R.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-Laryngologie . . .	DEBAIN (J.) PIALOUX (P.)
Parasitologie	GOLVAN (Y.) LAPIERRE (J.)
	BARGAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) CERBONNET (G.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GARBAY (M.) GARNIER (H.) (Cl. de) GAUDART-d'ALLAINES GERMAIN (A.) LATASTE (J.) LEVEQUE (B.) LOYGUE (J.) MERCADIER (M.) NATALI (J.) PELLERIN (D.) PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Pathologie chirurgicale	SCHNEIDER (J.)
	BENHAMOU (J.-P.) BERTHAUX (P.) BOIVIN (P.) GROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LœPER (J.) MAURICE (J.) MIKOL (Cl.) RICHEL (G.)
Pathologie exotique	AUSSANNAIRE (M.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CATINAT (J.) CHRÉTIEN (J.) COBLENTZ (B.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) ÉTIENNE (J.-P.) FREZAL (J.) FRITEL (D.) HENNEQUET (A.) HIMBERT (J.) HOUSSET (E.) LAROCHÉ (Cl.) LESOBRE (R.) MAGREZ (C.) MOREAU (L.) NICK (J.) ROYER (P.) TOURNEUR (R.) WOLFROMM (R.)
Pathologie expérimentale . . .	JOSEPH (R.) LAFOURCADE (J.) LEPERCQ (G.) MANDE (R.) NOZZICHON (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.) VIALATTE (J.)
Pédiatrie-Puériculture	

		MM.	
Pharmacologie	{ BOISSIER (J.) LECHAT (P.) BARRES (G.) DEJOURS (P.) DURAND (J.) GIRARD m. conf. HUGELIN (A.) SOHERRER (J.) CHANTEUR (J.) GOUGEROT (L.), m. conf. pr. s. ch.	Psychiatrie	{ NICHOT (P.) DENIKER (P.) DUCHE (D.) FLAVIGNY (H.) LAPRESLE (J.)
Physiologie		Psychiatrie infantile	
Physique médicale	{ GREMY (F.) m. conf. MILHAUD (G.) PELLERIN (P.) ROUCAYROL (J.-Cl) TUBIANA (M.) m. conf.	Rhumatologie	{ DELBARRE (F.) GERNEA (P.) CHAPUT (M ^{re} A.) m. c. agr. GRELLET (M.)
Pneumo phthisiologie	{ KREIS (B.) MEYER (A.) RENAULT (P.)	Stomatologie	
		Thérapeutique	{ CHASSAGNE (P.) LAMOTTE (M.) MARCHE (J.)
		Urologie	{ AUVERT (J.) MOULONGUET (A.) QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.		MM.
Anatomie	DEBEYRE (J.)	Clinique ophtalmologique	{ DESVIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique chirurgicale	{ ABOLKER (P.) ANFLINE (A.), pr. s. ch. VERNE (J.-M.)	Clinique oto-rhino-laryngo- logique	MADURO (R.)
Clinique médicale	{ PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)	Clinique pédiatrique et pué- riculture	LAPLANE (R.)
Clinique obstétricale	{ GRASSET (J.) MAYER (M.)	Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
		Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

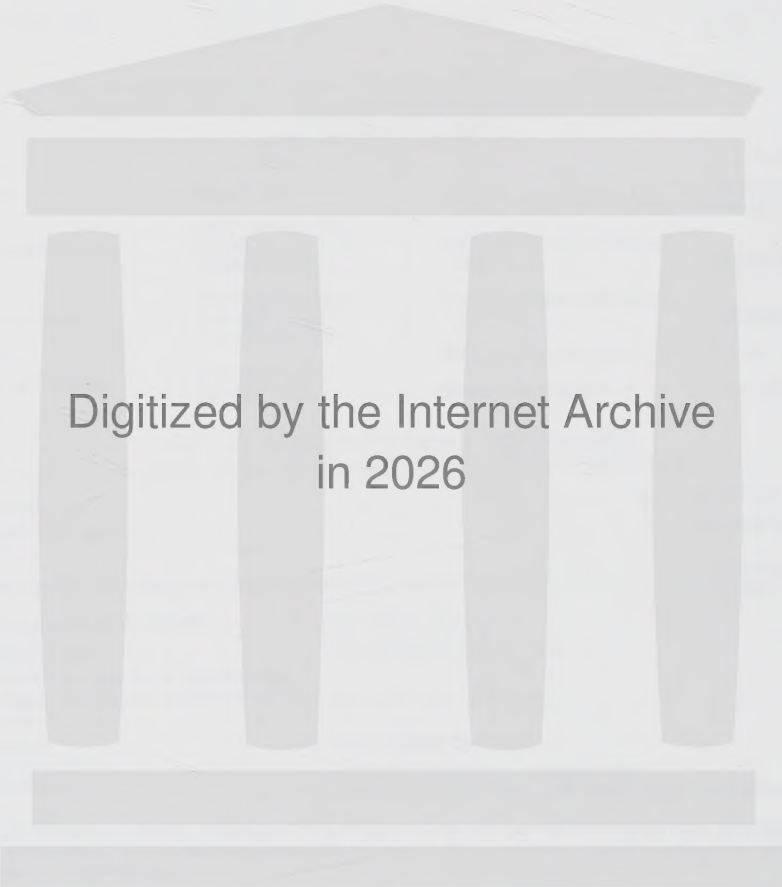
Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. - CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE { BOLTANSKI (E.) LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Secrétaire principal	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque	
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur	Mlle DUMAITRE (P.)
Bibliothécaires	{ Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Miles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA FEMME,



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554016_0003

A MES PARENTS, ET AMIS

A. Monsieur le Professeur Michel CONTE

Professeur de Thérapeutique à la
Faculté de Médecine de Paris

Médecin des Hôpitaux de Paris

Chef de Service à l'Hôpital Saint-Antoine

qui nous a fait le grand
honneur d'accepter la
présidence de notre thèse.

En témoignage de notre
respectueuse gratitude.

A Monsieur le Docteur André LAMBLING

Médecin des Hôpitaux de Paris,

Chef de Service à l'Hôpital Bichat

Chevalier de la Légion d'Honneur

qui a bien voulu nous
accueillir dans son ser-
vice et nous faire bénéfi-
cier de son remarquable
enseignement.

Avec notre reconnaissance
respectueuse.

A Monsieur le Docteur Serge BONFILS

Médecin des Hôpitaux de Paris

Chargé de recherches au C.N.R.S.

A Monsieur le Docteur Michel DE M'UZAN

Neuro-Psychiâtre

Chargé de recherches au C.N.R.S.

qui nous ont inspiré le sujet
de cette thèse et nous ont
toujours aidé et soutenu dans
notre travail.

Nous leur exprimons ici notre
vive reconnaissance.

INTRODUCTION

L'étude des médicaments anti-ulcéreux pose un problème très général : celui des essais thérapeutiques. Dans l'histoire de la médecine, la conception de ceux-ci a largement évolué. Après des siècles d'empirisme doublé d'un dogmatisme irrationnel, sont apparus les essais pharmacologiques de la fin du XIX^e siècle, puis les études modernes où les recherches sur les animaux se doublent d'exigences cliniques de plus en plus sévères et précises..

Mais à ce stade, le problème se complique de plus en plus en raison des progrès de la chimie. Il devient en effet possible de fabriquer des centaines de médicaments à partir d'une nouvelle série chimique, comme dans le cas, par exemple, des phénothiazines. Parmi ces nombreux médicaments, il peut très bien n'en exister qu'un seul réellement actif. Comment le trouver ? Et, plus encore, comment choisir parmi diverses drogues d'efficacité inégale chez l'homme et d'action pharmacologique sensiblement identique ?

Certes les essais sur l'animal donnent souvent des renseignements très intéressants; mais, quand il s'agit d'une maladie comme l'ulcère où le facteur psychologique joue un grand rôle, le recours à l'homme est indispensable.

C'est pourquoi chez l'homme les essais ont été conduits d'une manière de plus en plus scientifique. Tous les travaux, et en particulier ceux des anglo-saxons, ont visé à éliminer le facteur psychologique dans l'appréciation des effets d'une médication quelle qu'elle soit. D'où l'idée du test de la double ignorance (Double-Blind-Test = D. B. T.) où médecin et malade ignorent la nature du produit (médicament ou placebo) qui a été administré.

A titre d'introduction, nous donnerons quelques exemples montrant la nécessité d'éliminer, au cours d'essais thérapeutiques, d'une part la subjectivité du médecin dans l'appréciation des résultats et d'autre part la "suggestion" chez le malade.

Voyons d'abord le rôle important que peut jouer la subjectivité du médecin.

Schwartz cite "l'exemple d'un essai en "double aveugle" sur le traitement de la polyarthrite chronique évolutive par la cortisone où les médecins ont diagnostiqué le "faciès lunaire", non seulement chez les malades traités, mais aussi chez des témoins qui avaient reçu une préparation factice...."

Un autre exemple emprunté à Schwartz souligne bien l'importance de la subjectivité du médecin : six médecins (3 radiologistes et 3 phthisiologues) examinèrent environ 6000 radiographies. Parmi celles-ci se trouvaient 100 films auxquels ils avaient d'un commun accord décerné l'étiquette "tuberculose"; les autres appartenaient d'après leur jugement commun, à des sujets non tuberculeux. Le résultat fut que plus de 30 % des cas appelés précédemment "tuberculeux" furent dits "normaux" et que furent déclarés "tuberculeux" 2 % des cas appelés primitivement "normaux". De telles discordances nous montrent donc toute la part de subjectivité qui intervient dans l'interprétation d'une donnée médicale en apparence stable et objective.

Cette subjectivité peut aussi amener le médecin à juger active une thérapeutique par un médicament inactif. Fabre cite l'exemple du Tolsérol "la maison Pfizer qui, après diverses publications sur les remarquables effets de la Mephénésine (Tolsérol) en cas de tension anxieuse, reconnut qu'en réalité cette prétendue activité ne dépassait pas celle des placebos".

Ce premier volet du diptyque, qui représente la subjectivité du médecin, ayant été examiné, nous nous tournons maintenant vers le second qui représente "la suggestion" chez le malade.

Soulignons dès à présent que ce terme de "suggestion" est impropre, car il englobe beaucoup plus qu'une simple influence d'une personne sur une autre. Il désigne plutôt une ambiance affective qui s'établit entre médecin et malade, et sur laquelle nous aurons l'occasion de revenir. Contentons-nous ici d'illustrer cette "suggestion" chez le malade par quelques exemples.

Fabre rapporte l'expérience réalisée par Guttman. Ce dernier utilise un placebo chez des sujets atteints d'ulcère gastrique. Il note une réponse favorable dans 70 % des cas quand c'est le médecin qui donne le placebo en déclarant qu'il s'agit d'un médicament nouveau dont on attend les meilleurs résultats et seulement dans 25% des cas quand c'est l'infirmière qui donne le comprimé en signalant que c'est un médicament nouveau dont on veut savoir s'il exerce une action thérapeutique.

O'Brien compare l'influence d'un extrait de foie, de la vitamine B 12 et d'une solution salée isotonique sur l'énergie, la sensation de bien-être, le sommeil et l'appétit de sujets non anémiques. Les résultats sont identiques pour les trois médicaments.

Feldman rapporte l'exemple des variations de l'activité de la Chlorpromazine selon l'opinion du médecin qui l'emploie. Parmi les psychiatres participant à cette étude un premier groupe était formé d'enthousiastes convaincus que ce nouveau remède allait supprimer les traitements par les chocs. Entre leurs mains, 77 % des malades furent notablement améliorés. Un autre groupe formé de médecins sceptiques n'obtint que trois améliorations sur trente sujets traités (soit 10 %).

Fabre montre bien la grande réceptivité des patients : " Nos malades sont infiniment sensibles à la foi que nous avons dans nos procédés thérapeutiques, comme si un instinct leur faisait déceler nos pensées alors même que nos paroles ne les révèlent pas ". Il cite l'exemple assez savoureux que rapporte Wolf : celui d'un patient souffrant d'asthme depuis 17 ans et chez qui son médecin essaie un nouveau traitement en qui il a confiance. L'asthme disparaît pendant les périodes de traitement. Le médecin remplace le médicament par un placebo; l'asthme réapparaît. Mais une fois, le délégué de la maison pharmaceutique envoie un placebo à la place du médicament demandé. Le médecin croit avoir donné le médicament et l'asthme disparaît.

Fabre tente ensuite d'expliquer cet effet-placébo: " c'est un pouvoir de suggestion qu'apporte tout comprimé, solution ou sirop pris dans un but thérapeutique, pouvoir expliqué d'ailleurs par les relations affectives unissant le malade à son médecin."

Beecher de son côté, constate que n'importe quel procédé dépourvu d'efficacité pharmacologique permet de réduire l'intensité des douleurs post-opératoires, de la toux, de l'angine de poitrine, des maux de tête et de l'anxiété; ceci dans une proportion généralement voisine de 35 %.

Il faut noter avec Fabre qu'il ne s'agit pas d'un effet purement subjectif mais que dans certains cas il est possible de mettre en évidence des modifications objectives obtenues par l'action du placebo particulièrement dans le domaine des glandes endocrines, si étroitement liées au système nerveux. Par exemple, Cleghorn et Graham ont comparé les effets sur la fonction surrénalienne d'une injection saline et ceux d'une injection d'ACTH chez des sujets atteints de névrose d'angoisse assez sévère pour exiger l'hospitalisation. Si curieux que cela puisse paraître, ils ne constatent pas de différences significatives dans la réaction aux deux médicaments. Ces auteurs

notent que les réponses au placebo sont d'autant plus prononcées que l'état est plus aigu.

En refermant ce second volet du diptyque, nous nous posons la question : "Comment éliminer la suggestion chez le malade pour pouvoir interpréter correctement l'action d'un nouveau médicament ?" La réponse paraît très simple : " En le rendant ignorant de la nature du produit qui lui est administré". D'où l'idée du "single test" ou test de la simple ignorance.

Le contrôle de l'action ou de la non-action du médicament peut s'envisager de différentes manières : soit ne rien donner d'autre au malade, soit comparer l'action avec celle d'un autre médicament, soit enfin la confronter avec celle d'un placebo. Cette dernière façon de procéder semble être la plus commode.

Avant de poursuivre, il nous paraît utile de préciser le sens qu'il faut donner à "placebo". Voici comment Schwartz le définit : " le placebo (éthymologiquement = pour faire plaisir) est un traitement absolument inactif administré au patient à son insu, au lieu et place d'un traitement actif; quand nous disons "inactif", nous tenons compte de la distinction faite en pharmacologie entre "l'action" et "l'effet" d'une substance, car si le placebo est inactif par sa nature il est précisément loin d'être sans effet".

Mais il faut noter avec Fabre que le placebo ne peut fournir que des renseignements limités. Certains médicaments provoquent des effets subjectifs et objectifs qui les font tout de suite reconnaître. D'autre part l'absence de différences statistiquement significatives entre les effets du placebo et ceux du médicament ne prouve pas que celui-ci soit dépourvu d'efficacité. C'est ainsi qu'avec la vitamine P₄ au cours d'insuffisance veineuse des membres inférieurs, il a été constaté une différence hautement significative entre les modifications objectives dues au traitement par cette vitamine et celles qui accompagnaient la prise du placebo, alors que la différence entre les effets subjectifs n'était pas significative.

Par ailleurs, dans certaines conditions, le placebo a été aussi efficace que la Réserpine pour abaisser la tension artérielle (Palmer), que la cortisone pour atténuer les douleurs de la P.C.E. (Trant et Passarelli) ou que les opiacés pour supprimer l'angoisse pré-opératoire (Beecher). On ne saurait pourtant en déduire que la Réserpine, la Cortisone ou les opiacés sont des substances dépourvues d'efficacité,

Mais cet essai "simple aveugle" s'est révélé à l'usage insuffisant car, si la suggestion du malade était éliminée, elle persis-

taît chez le médecin qui savait la nature du produit reçu par tel ou tel malade. Une telle connaissance risquait d'influencer le médecin dans l'interprétation des résultats. D'où l'idée de le rendre "ignorant" lui aussi par la méthode "double ignorance" c'est-à-dire en utilisant le D.B.T.

En outre, le D.B.T. permet, dans une grande mesure, de diminuer l'influence psychique que le médecin pourrait avoir sur son malade. En effet, si le thérapeute ignore la nature de la substance (médicament ou placebo) qu'il donne à son malade, son enthousiasme restera égal dans les deux cas et ne viendra pas perturber l'action réelle du médicament.

Cette égalité d'humeur chez l'expérimentateur est très importante en raison de l'extrême réceptivité de beaucoup de malades. Quick souligne ainsi sa gravité : "Peu importe que nous tentions de rester aussi honnêtes que possible, si nous devenons enthousiastes, nous sommes transportés et, en quelque sorte, transmettons notre enthousiasme au patient. J'ai remarqué dans d'autres circonstances que, plus le médecin a de l'influence et plus il engage sa personnalité, plus il devient mauvais dans l'appréciation des médicaments, parce que sa personnalité domine le patient".

Gold, de son côté, déclare : "Il n'est pas question d'altérer la personnalité de l'investigateur, il convient de le laisser jouir pleinement de celle-ci, en neutralisant l'influence qu'elle pourrait créer, par la comparaison des effets du médicament à ceux d'un placebo".

Ainsi se trouve défini le double but que se propose le D.B.T. : d'une part éliminer le rôle de la subjectivité du médecin, aussi bien dans l'interprétation des résultats que dans la relation avec le malade ; et, d'autre part, éliminer les conséquences de la suggestion chez ce dernier.

Le problème que nous nous proposons d'étudier est le suivant : la technique du D.B.T., ou test de la double ignorance, est-elle possible dans l'essai des médicaments anti-ulcéreux ?

Nous diviserons notre travail en deux grandes parties.

Dans la première, nous étudierons les difficultés : d'une part les difficultés générales propres à tout D.B.T. et, d'autre part, celles particulières au D.B.T. dans l'ulcère de l'estomac.

Parmi les difficultés générales, nous envisagerons successivement les difficultés psychologiques, éthiques, liées au choix du médicament de contrôle et de la méthode statistique.

Parmi les difficultés particulières liées à l'ulcère, nous étudierons :

- les difficultés d'ordre éthique ,
- les difficultés liées à l'hétérogénéité physio-pathologique de l'ulcère,
- les difficultés en rapport avec son évolution cyclique
- les difficultés dues à l'hétérogénéité psychosomatique de l'ulcère,
- les difficultés liées à la discordance entre l'évolution anatomique et clinique de l'ulcère.

Dans la deuxième partie se posera le problème du triple choix à faire si l'on veut utiliser le D.B.T. dans l'ulcère de l'estomac : Ce triple choix comporte :

- le choix des malades pour avoir une population homogène
- le choix des critères d'amélioration,
- le choix de la méthode statistique.

Enfin nous tirerons les conclusions auxquelles nous aura conduit cette étude.

I - LES DIFFICULTES

Nous étudierons d'abord les difficultés générales propres à tout D.B.T., puis celles particulières à l'ulcère.

A - Difficultés générales propres à tout D.B.T.

Ces difficultés générales sont de quatre ordres :

- 1°) - psychologiques,
- 2°) - éthiques
- 3°) - liées au choix des critères,
- 4°) - liées au choix de la méthode statistique.

1°) - Difficultés d'ordre psychologique

La question qui se pose est la suivante : un médecin peut-il traiter correctement un malade en ignorant si le produit qu'il prescrit est actif ou inactif ?

La relation affective qu'il noue avec son malade ne risque-t-elle pas d'être faussée ? Et dans quel sens ?.

Enfin, le D.B.T. permet-il vraiment d'éliminer le facteur psychologique responsable d'erreurs dans l'appréciation d'un médicament ?

Il nous paraît difficile d'y répondre sans se référer à la théorie psychanalytique. M. de M'Uzan présente le problème de la façon suivante :

"la technique du "double blind test" vise à annuler la subjectivité du malade et du médecin pour permettre une appréciation plus objective de l'action d'une substance médicamenteuse .

En fait, on ne peut éviter la psychologie en l'ignorant. On s'y trouve renvoyé, mais cette fois sans le savoir. Dans le cas du D.B.T., en dépit des apparences, l'élément magique est renforcé aux dépens de l'élément objectif.

Nous considérerons d'abord la situation créée par le D.B.

T., puis les protagonistes (le médecin et le malade), enfin le rôle des substances.

I - La situation

Médecin et malade sont dépendants d'un organisme qui fournit placebos et substance active. Cet organisme joue comme une troisième instance qui crée, pour le médecin, une situation de minorité. Une partie des intérêts profonds du médecin vont être dirigés vers cette instance qui va susciter divers mouvements et attitudes qui seront d'autant plus importants qu'ils seront méconnus. Par exemple, à un niveau plus ou moins inconscient, le médecin peut vivre deux types de sentiments opposés concernant "l'organisme distributeur", la révolte et l'irresponsabilité, base d'une ambivalence qui se traduira ensuite dans son attitude vis-à-vis du malade.

En outre, la position respective des protagonistes, constitue une véritable triangulation expérimentale, d'allure oedipienne de la situation, où le médecin se trouve dans le rôle d'un fils. On conçoit toutes les distorsions d'attitude que peut provoquer une telle situation dont les implications affectives les plus importantes restent inconscientes.

Sans doute, toute prescription comprend-elle un jeu affectif inconscient. Mais ici, ces facteurs paraissent renforcés car, méconnus, ils ne peuvent être ni ressaisis, ni élaborés, même sur un malade intuitif, tandis qu'une nouvelle situation médecin-malade se crée parallèlement.

II - Les protagonistes :

a) Le médecin. Dans une situation où =

- il est mis en minorité, donc plus ou moins invité à se révolter.

- déchargé de sa responsabilité, donc déculpabilisé, le médecin va chercher inconsciemment à renforcer son action psychothérapique (ou bien il faudrait le remplacer par une machine distributrice automatique).

Ainsi a-t-il le sentiment, plus ou moins clairement, de récupérer sa liberté et cela d'autant mieux que son action a été en quelque sorte "bénie" par la troisième instance.

Toutes les attitudes inconscientes (libidinales, et agressi-

ves) du médecin ainsi libérées risquent d'infiltrer gravement son contre transfert (inconscient)(le malade lui plait ou lui déplaît). La personnalité du médecin va donc peser lourdement dans une situation de type oedipien ou la déculpabilisation partielle ne peut que renforcer sa peur. L'organisme distributeur dit implicitement au médecin : "tu peux faire n'importe quoi avec cette personne (le malade) qui m'appartient".

b) Le malade : En raison de la communication d'inconscient à inconscient le malade risque de réagir fortement aux attitudes profondes du thérapeute. Selon sa structure personnelle, selon la qualité de ses relations avec le médecin, il va chercher à deviner ce qui plait ou déplaît. Il semble bien que dans cette situation, le "transfert" (existant dans toute relation malade-médecin) soit et altéré et méconnu, tout en demeurant bien entendu déterminant.

Du point de vue psychologique, on se trouve donc de plus en plus "aveugle dans une situation aveugle", tandis que des facteurs psychodynamiques importants et libérés (par la nature de la situation) jouent, peut-être de façon décisive.

III - Les substances

a) Elles deviennent de plus en plus le véhicule des intentions inconscientes du thérapeute.

b) Leur action risque d'être modifiée ou altérée par la qualité de la relation médecin-malade et par la structure propre de ce dernier.

Une illustration : lorsque la situation créée par le D.B.T. a renforcé chez le médecin un éventuel besoin inconscient d'aide illimitée et dominatrice et que parallèlement la relation malade-médecin est bonne, on peut voir le placebo prendre une efficacité, tandis que la substance active aligne son action sur celle du placebo."

Cette interprétation psychanalytique nous montre donc que le D.B.T. n'élimine pas le facteur psychologique, il ne fait que le modifier en entravant son appréciation et fausser la relation affective qui s'établit entre médecin et malade. Aussi, aurions-nous tendance à répondre qu'il est difficilement concevable qu'un médecin puisse traiter correctement un malade s'il ignore la nature de la substance qu'il lui propose.

Par ailleurs, on peut se demander si on a le droit de tenter d'éliminer le facteur psychologique. Il existe en effet un moment favorable pour utiliser l'action psychologique sur une maladie ;

cette action devient alors un agent thérapeutique supplémentaire tout à fait comparable à une substance pharmacologique. N'est-il pas injuste de priver d'une telle aide des malades chez qui on aurait pu d'emblée poser une indication de psychothérapie.

oOo

2° - Difficultés d'ordre éthique.

Le problème éthique qui se pose dans le D.B.T. est en fait un problème beaucoup plus vaste qui concerne d'une façon générale toute expérimentation sur l'homme. C'est celui de l'essai sur un individu d'une nouvelle thérapeutique. A-t-on le droit de prendre l'homme comme cobaye? N'est-ce pas porter atteinte au respect dû à la personne humaine? A-t-on le droit de donner à un malade un nouveau médicament dans le but de connaître son action, alors qu'un autre médicament, dont l'action est déjà connue, aurait pu, sinon le guérir totalement, du moins l'améliorer nettement?

Le problème éthique se pose certes différemment selon la nature de la maladie, selon qu'elle est bénigne ou grave, qu'elle risque d'entraîner des complications sérieuses pouvant aller jusqu'à la plus grave de toutes : la mort.

Mais, même si le pronostic vital n'est pas en jeu et que le problème se borne à celui de la souffrance humaine, dans quelle mesure est-on autorisé à laisser souffrir un patient en lui donnant un médicament dont l'action est incertaine, alors qu'un autre médicament aurait pu le soulager notablement?

Bien sûr, dans le cas d'une maladie bénigne, on pourrait avoir recours à des volontaires. Mais alors une telle sélection n'aurait rien de commun avec une véritable randomisation (nous verrons plus loin la signification de ce terme), et l'état d'esprit particulier du sujet volontaire viendrait fausser la valeur des résultats. Schwartz, d'ailleurs, attire l'attention sur ce point. Il rapporte les constatations de Lasagna et Von Felsinger.

Ces auteurs ont observé 56 sujets volontaires, étudiants pour la plupart, et ont constaté par des tests appropriés que 25 sujets sur les 56 présentaient des troubles psychologiques notables. Schwartz conclut : " Peut-être n'en est-il pas toujours ainsi, le volontariat n'a pas la même signification, selon qu'il s'agit d'une maladie grave ou bénigne, d'un remède supposé dangereux ou anodin. Toujours est-il qu'une présomption de singularité doit être attribuée aux volontaires, surtout lorsqu'il s'agit d'une maladie dont le déroulement comporte des éléments subjectifs, il y a là une limitation que l'utilisation du placebo ne supprime pas".

Quand bien même le volontaire ne se singularisait pas, les résultats recueillis chez lui, donc chez un sujet qui se sait l'objet d'une expérience, ne peuvent pas avoir la même authenticité que ceux recueillis chez un sujet qui ignore complètement qu'il

peut avoir reçu un placebo à la place d'un médicament actif.

Mais à l'opposé ne serait-il pas contraire à l'éthique de vouloir se refuser à toute expérimentation sur l'homme ? En agissant de la sorte, ne risque-t-on pas de passer à côté d'un médicament qui aurait pu soulager bien des souffrances, voire guérir certaines maladies réputées incurables ? Ne risque-t-on pas également de laisser proliférer des myriades de médicaments onéreux et sans action pharmacologique réelle, comme auraient pu le montrer des essais dûment contrôlés ?

Ce sont ces deux attitudes opposées que nous allons essayer de concilier en donnant la parole d'abord aux tenants du D. B.T., puis à ceux qui, sur le plan de l'éthique, élèvent des objections.

Les tenants du D.B.T. soutiennent que des médicaments prescrits pendant longtemps auraient pu être rapidement éliminés si une analyse sérieuse avait montré leur inefficacité.

Sleisenger, répondant à Tomenius, s'exprime ainsi : "Tant qu'un médecin ne risque en aucune manière la santé et le bien-être d'un malade en supprimant une médication active, sa position dans l'évaluation clinique des médicaments par le D.B.T. est, je pense, entièrement défendable. Elle est beaucoup plus que justifiable, car il est bon de se rappeler que les années d'essai non scientifique des agents pharmacologiques n'ont pas retardé seulement le développement scientifique de la médecine clinique, mais ont aussi contribué à une énorme perte de temps, d'efforts et d'espoir de la part d'innombrables malades cherchant un secours".

Mac Lance, professeur de Médecine Expérimentale à l'Université de Cambridge, fait remarquer que : "La profession médicale a une responsabilité, non seulement pour le traitement des malades et pour la prévention des maladies, mais aussi pour le progrès des connaissances dont ils dépendent. Cette troisième responsabilité ne peut être assumée que par l'investigation et l'expérimentation".

Green, de son côté, s'exprime ainsi : "Quand la valeur d'un traitement, nouveau ou ancien, est douteuse, il est du plus haut devoir moral de le tester par une méthode critique plutôt que de continuer à le prescrire pendant des années avec la coutume pour seule justification. Le médecin-praticien, qui est vraisemblablement le plus en contact avec l'histoire naturelle des maladies

pour lesquelles de tels médicaments sont utilisés, devrait prendre personnellement une part importante dans leur étude critique ".

Cependant, en France, l'Académie de Médecine avait adopté en 1955 la position suivante : "l'expérimentation visant la solution d'une question importante qu'il serait impossible de résoudre par d'autres moyens ne peut être pratiquée que sur des sujets volontaires, entièrement libres de l'accepter ou de la refuser, et ne peut être conduite que par des personnalités hautement qualifiées".

Avec cette dernière déclaration, nous voyons poindre les objections.

Pour Tomenius, la seule solution aux problèmes d'éthique que soulève une expérimentation assez longue par placebo serait de mettre le malade au courant du test et d'obtenir sa coopération volontaire. Mais une difficulté évidente apparaît. Si le malade s'aperçoit que le produit est inactif, il interrompra le traitement après un temps très court; une comparaison scientifiquement correcte avec le médicament actif sera alors impossible. Ceci d'ailleurs n'est qu'un inconvénient venant s'ajouter à ceux précédemment vus dans le cas des volontaires.

D'autre part, Tomenius pose la question suivante : A-t-on le droit dans une maladie grave de recourir au hasard pour déterminer les malades qui auront droit à la substance active, et ceux qui seront traités par le placebo ? En tant que médecin ne fait-on pas courir au malade des dangers réels ?

Il faut reconnaître qu'il est difficile de faire a priori un choix éthique car nous risquons toujours d'être débordé par l'évolution imprévisible d'une maladie. Par ailleurs pouvons-nous être sûrs qu'un médicament est réellement sans danger pour tous les individus ? Ne risque-t-il pas dans certaines circonstances et chez certains sujets d'avoir des effets désastreux ? Le récent exemple de la thalidomide nous en apporte une tragique confirmation.

Pour R. Flamant, le problème éthique dépend surtout de la gravité de la maladie :

"..... Par contre, le problème éthique est aigu, lorsque pour une maladie grave, on dispose déjà d'un traitement relativement efficace, et que l'on veut en essayer un nouveau, présenté comme meilleur. Il est à remarquer que le même problème éthique se pose qu'il s'agisse d'un essai empirique ou d'un essai contrôlé. C'est la légitimité de l'expérimentation humaine qui se trouve soulevée ..."

En fait, le problème éthique ne peut se poser de manière aussi simple. Il est difficile, par exemple, de ne pas être choqué par le tableau ci-après que nous trouvons dans : "Pharmacodynamie Biochimique. Masson Edit. Paris 1961, p.41"

Il s'agit d'essais de traitement chez des malades atteints de tuberculose pulmonaire :

A - Amélioration en %	Streptomycine	Placebo
0 - 2 mois	76	6
0 - 4 mois	78	21
0 - 6 mois	69	33
<u>B - Morts dans les 6 mois</u>		
- Nombre de cas	55	52
- Morts	4	14
- %	7, 3	26, 9

TABLEAU IV

Si le test a été bien conduit, c'est-à-dire si le choix des deux séries de malades a vraiment été fait au hasard, on doit admettre que, délibérément 10 sujets ont été condamnés à mort pour prouver la supériorité de la streptomycine sur le placebo, au cours de la tuberculose pulmonaire.

Pour Green également les problèmes d'éthique dépendent en grande partie de la gravité de la maladie en cause. Dans le cas d'un essai portant sur le traitement du rhume banal chez des volontaires à qui on a dit qu'ils pouvaient recevoir ou ne pas recevoir la substance testée, aucune difficulté d'ordre éthique ne se dresse. Mais, il n'en va pas de même lorsque le médecin essaie, dans une maladie grave, un nouveau remède où la différence peut être celle de la vie ou de la mort du patient, ou tout au moins une maladie qui se prolonge au lieu de guérir rapidement. Cet auteur énonce ensuite les deux composantes qui lui semblent essentielles dans le problème d'éthique.

1 - Le médecin ne doit jamais donner à un malade un traitement qu'il ne voudrait pas prendre lui-même dans des circonstances similaires.

2 - Il doit être réellement ignorant de la valeur de chacun des traitements dont il se propose de faire un essai contrôlé.

S'il ignore franchement lequel des traitements sera bénéfique, il est qualifié pour le suspendre dans l'intérêt du test, si, en agissant ainsi, il peut clarifier le résultat, et il peut, à l'occasion, s'engager dans un essai aveugle à l'insu du patient, pourvu que ce dernier bénéficie également du meilleur traitement orthodoxe pour sa maladie, et puisse être retiré de l'essai ou du groupe témoin, si son état l'exige".

L'auteur conclut ainsi : "Une fois qu'un médecin est convaincu, dans sa conscience de scientifique, qu'un nouveau traitement représente, non seulement un progrès appréciable sur les méthodes antérieures, mais encore ne risque pas de provoquer des effets secondaires, nuisibles, il ne peut pas, en toute équité, refuser de le donner à un malade, s'il croit que ce dernier en a besoin".

Cette conclusion de Green nous conduit à une tentative de conciliation entre les tenants du D.B.T. et ceux qui élèvent des objections d'ordre éthique.

L'accord est général pour affirmer que la santé du malade prime tout. Ethiquement, nous sommes justifiés d'expérimenter un nouveau médicament par le fait que nous faisons progresser la thérapeutique en évitant de gaspiller le temps et l'argent.

Mais cela nécessite de "sacrifier" quelques individus pour le bien de la communauté. Or nous n'avons pas le droit de déterminer les personnes qui doivent "se sacrifier". La morale de notre civilisation occidentale, essentiellement chrétienne, admet tout au plus le sacrifice volontaire et délibéré d'un pour le bien de plusieurs. Aussi, nous ne pouvons que souscrire aux trois règles que formule Schwartz et qui visent à délimiter les frontières du permis:

- "La première serait le recours obligatoire à des volontaires ou au moins la nécessité du consentement du malade, à la rigueur de sa famille ou du médecin traitant".

- "La seconde règle est que l'essai doit apporter à la Société un bénéfice qu'on ne pourrait obtenir par aucune autre méthode".

- " La troisième règle est qu'au moment où on décide d'entreprendre l'essai, l'équipe chargée de la mener à bien soit, dans son ensemble incapable de dire lequel des deux traitements à comparer est le plus avantageux pour un malade".

Ce sont ces trois règles que nous retiendrons, non sans y ajouter quelques remarques.

La première règle est contraire aux principes méthodologiques et ne dégage pas pour autant le médecin de ses responsabilités.

La deuxième règle est la plus critiquable car ne tenant aucun compte de l'habeas corpus qui vise à sauvegarder la liberté individuelle. Il est curieux de noter, à ce propos, que les auteurs anglo-saxons, dont le pays est à l'origine de cette loi, semblent ne pas lui donner l'importance qu'elle mériterait d'avoir.

Quand à la troisième règle, elle ne peut s'appliquer qu'à la comparaison d'un nouveau traitement avec le meilleur traitement classique et non à la comparaison avec un placebo.

3 - Choix des critères (choix du médicament de contrôle)

Dans ce chapitre nous nous proposons d'étudier surtout le témoin de l'action thérapeutique : le placebo.

Dans une première partie, nous montrerons la nécessité d'utiliser le placebo et nous en profiterons pour donner une définition de ce mot.

Ensuite, nous dénoncerons la partialité de ce témoin qui peut presque être considéré comme un "faux témoin". En effet, sa grande activité propre lui enlève une partie de la neutralité qu'on était en droit d'espérer.

Le caractère ambigu de ce témoin nous amènera à nous interroger sur la valeur de son témoignage et sa véritable signification.

Il nous faudra ensuite étudier si la simple suggestion suffit à expliquer son activité et si, en réalité, il ne s'agit pas de phénomènes plus subtils.

Cette étude nous permettra aussi de souligner que tous les sujets ne réagissent pas de la même manière au placebo, ce qui constitue une difficulté majeure lorsqu'on veut faire un essai contrôlé.

Enfin nous terminerons ce chapitre en montrant que l'effet-placebo n'est pas lié uniquement au caractère psychosomatique de l'affection, mais qu'il existe pour tous les phénomènes subjectifs et parfois même pour certains phénomènes objectifs d'où l'importance du choix des symptômes qui serviront de critères.

1 - Nécessité d'avoir recours à un placebo.

Définition de ce mot

Helmholtz disait : "Toute science est mesure". Nous pourrions ajouter avec Sir Henry Dale : "Toute vraie mesure est essentiellement comparative". Avec quoi allons nous donc comparer le nouveau médicament ?

Le problème ne peut pas être de comparer deux médicaments entre eux, car les différences d'efficacité risqueraient d'être trop minimes. En effet, si l'on considère qu'un médicament courant de la pharmacopée a environ une efficacité de l'ordre de 70 %, il faudrait, pour qu'un nouveau médicament soit déclaré plus efficace,

qu'il ait une activité voisine de 100 % .

Le problème ne peut se résoudre, non plus, à la comparaison de malades ayant reçu le nouveau médicament à d'autres ne l'ayant pas reçu. La prétendue action pharmacologique observée pourrait fort bien n'être que le résultat de l'effet-placebo.

Si nous voulons évaluer une action pharmacologique réelle nous sommes obligés de déduire des résultats l'effet-placebo qui existe pour tous les médicaments, et pour ce faire, nous devons nous placer dans la situation la plus hypocrite possible : c'est-à-dire comparer l'effet du médicament à celui d'un placebo.

Ceci nous amène à préciser le sens qu'il faut donner au mot placebo en ajoutant quelques remarques à la définition de Schwartz que nous citons dans l'introduction.

Tout d'abord, nous citerons deux jugements qui nous paraissent vraiment trop sommaires :

" Chaque placebo est un mensonge et, à la fin, le mensonge est découvert "(Cabot 1906).

"Le placebo est une forme de tromperie, initialement du patient, finalement du médecin" (Handfiel-Jones, 1953).

N'existe-t-il donc pas de mensonges pieux ? Pourquoi condamner ainsi le placebo susceptible de rendre de grands services à tout le monde ? Voyons un peu en quoi consiste ce prétendu mensonge.

H. Faure déclare : "L'acte thérapeutique qui utilise un placebo n'a pas perdu son dynamisme médicamenteux : s'il s'écarte du "parce que" pharmacologique, il s'appuie sur les exigences du "comme si".

Voici comment Tomenius définit le placebo : "Le placebo, appelé aussi "médicament aveugle" devrait être entièrement inerte et n'avoir aucun effet pharmacologique quel que soit le sujet testé. Cette exigence est difficile à satisfaire car les propriétés du placebo devraient être identiques à tous points de vue à celles du véritable médicament".

Trouton, de son côté insiste sur la nécessité de l'identité entre placebo et médicament testé. "Le placebo idéal devrait posséder toutes les propriétés accessoires du médicament avec lequel

il doit être comparé, et non simplement lui ressembler dans sa couleur et son goût. Trop souvent la préparation active se dévoile par des effets évidents."

Cette insistance sur l'identité la plus grande possible entre placebo et médicament testé est justifiée. C'est ainsi par exemple que le D.B.T. est difficilement applicable à l'étude des tranquillisants en raison de l'association de signes de parkinsonisme avec l'emploi de la réserpine, de pâleur du visage avec la chlorpromazine et de sécheresse de la bronche avec le "pacatal".

Ce qui frappe dans la définition de Tomenius, c'est le souhait que le placebo n'ait aucun effet pharmacologique. Pourquoi ce souhait ? Parce qu'en réalité ce produit, qu'on voudrait inerte, a une activité thérapeutique très élevée, de l'ordre de 50 % en moyenne .

2 - La grande activité des placebos

Henri Faure signale que : "des publications anglo-saxonnes font état d'effets positifs obtenus grâce au placebo vis-à-vis de troubles hypertensifs, artéritiques, migraineux, gastriques, asthmatiques, cutanés, neurovégétatifs polymorphes".

Cet auteur fait aussi remarquer que : "le placebo peut avoir des effets paradoxaux et même nocifs tels que : céphalées, nausées, sécheresse de la bouche, bouffées de chaleur, sensation de fatigue accablante, etc..."

Ce sont ces divers effets que nous allons examiner plus en détail grâce à la publication que Trouton a consacrée aux "effets physiologiques des placebos".

Les réactions provoquées par les placebos peuvent être rapprochées des modifications gastriques produites par l'urogastrone et la prostigmine (Wolf, 1950).

Les placebos agissent :

- sur les attaques d'asthme (Wayne, 1956);
- dans le rhume des foins (Baldwin, 1954)
- dans l'hypertension artérielle (Wolf et Pinsky, 1954).

Le placebo est un traitement efficace des céphalées dans 52 % des cas (Jellineck 1946)

Dans la claudication intermittente, des injections d'eau distillée amélioraient la tolérance à l'exercice plus que ne le faisait la tolazolidine (c'est-à-dire le "Priscol"). (Hamilton et Wilson, 1952).

Chez 14 % des 69 patients souffrant de douleurs post-opératoire, qui reçurent deux doses ou plus de placebos, Lasagna (1954) constata que la douleur était soulagée de façon appréciable.

L'euphorie peut suivre l'injection d'un placebo, particulièrement chez des sujets qui répondent de manière atypique aux autres médicaments. (Lasagna 1955).

Pour traiter le rhume banal, le placebo s'avéra aussi efficace que certains antihistaminiques tels que la thonzylamine.

En psychiâtrie, administré sous forme d'air comprimé, le placebo rivalisa avec le CO₂ dans son efficacité, améliorant 50 % des malades; sous forme d'une injection d'eau salée, il rivalisa avec la thérapeutique par l'acéthyl-choline avec 60 % d'améliorations. (Hawkins et Tibbetts, 1956).

Dans les morphinomanies, de l'eau salée a été éventuellement substituée à la drogue sans qu'apparaissent de symptômes secondaires pendant toute la durée où l'eau salée était donnée.

Mais le placebo n'a pas que des effets bénéfiques. Beecher (1955) rapporte 35 effets toxiques différents en relation avec l'usage des placebos.

Selon les circonstances les placebos paraissent avoir des propriétés stimulantes ou dépressives (Strauss, 1955).

Il peut apparaître des effets accessoires non désirés : c'est ainsi que chez des sujets fatigués des hallucinations ont suivi leur administration. (Tyler, 1947)

De la dépendance et même un état de besoin peuvent se manifester. On a rapporté un cas de douleur persistante après amputation d'un membre qui n'était soulagée qu'aussi longtemps que de fréquentes injections d'eau salée étaient faites.

Nous pourrions multiplier les exemples qui montreraient que le placebo n'est pas seulement ce "médicament pour plaire" dont parlent les littératures, mais qu'il est aussi un véritable agent thérapeutique. Aussi une question se pose :

quelle est la véritable signification du placebo ?

3 - La véritable signification du placebo.

Comment une substance pharmacologiquement inactive peut-elle avoir une action thérapeutique si grande ?

Pour Tomenius l'effet-placebo "est un test sur le lien de suggestion qui attache le médecin à son patient". Ce lien peut être si fort qu'il peut faire disparaître la supériorité d'un médicament sur le placebo dans un D.B.T. : "parce que la foi du malade dans le médicament ou dans le médecin-traitant était assez forte pour rendre anormalement actif même un placebo complètement inactif. Un tel fait rend impossible une appréciation objective par suite de la différence entre les effets d'un médicament et ceux d'un placebo".

Un avis voisin nous est donné par A. Leslie (1954). Cet auteur considère le placebo "essentiellement comme la matérialisation de la suggestion du médecin qui l'administre. L'efficacité du placebo serait alors fonction de deux facteurs : le degré de persuasion du médecin et le degré de réceptivité du malade".

De son côté, Sleisenger, répondant à la critique de Tomenius déclare : "toute médication qu'un malade reçoit implique trois phénomènes : une éventuelle action pharmacologique, une suggestion thérapeutique et une partialité dans l'évaluation aussi bien de la part du médecin que du malade. Alors que vous ne pouvez pas éliminer entièrement la suggestion thérapeutique, vous pouvez minimiser son effet par l'emploi d'un placebo inactif, de telle sorte que l'action pharmacologique puisse être affirmée. En soustrayant le donné fourni par le placebo de celui fourni par le médicament testé, on peut obtenir la mesure de la puissance de l'agent testé. Il reste à considérer "la partialité". Ce traitement préférentiel des résultats peut être pratiqué au mieux en exigeant que les effets de la thérapeutique soient traduits autant que possible en paramètres objectifs".

4 - Mais la simple suggestion ne suffit pas à expliquer cette grande activité du placebo.

C'est ainsi que Henri Faure fait intervenir dans leur mode d'action trois facteurs :

- le rôle du conditionnement,
- le rôle des facteurs émotionnels,
- le rôle des relations inter-individuelles.

A propos du rôle du conditionnement, voici ce qu'il écrit: "les conceptions pavloviennes donnent, certainement, à la compréhension des effets placebos, une assise des plus valables; mais il existe des effets placebos "immédiats" qui ne semblent pas avoir été intégrés par un conditionnement préalable".

A propos du rôle des facteurs émotionnels, il cite l'expérimentation de H. Beecher sur l'action analgésique de la morphine comparée à celle des placebos. Ces derniers ont une efficacité d'autant plus grande qu'ils sont appliqués au sein d'une situation de stress plus intense.

Il cite également les résultats obtenus par R. Cleghorn en 1950. "Celui-ci, en expérimentant d'une part sur un lot de malades d'hôpital psychiatrique soumis à une injection de placebo, d'autre part sur un lot de sujets normaux soumis à différentes doses d'ACTH, a montré que les réponses au placebo sont spécialement intenses chez des malades très anxieux, de moins en moins intenses à mesure qu'il s'agit de sujets moins anxieux".

Enfin, à propos du rôle des relations inter-individuelles, H. Faure emprunte quelques exemples à la psychologie animale et surtout aux effets de groupe (nidation, défense du territoire, combativité, ponte, sécrétion de produits alimentaires pour la progéniture). Il rappelle le cas du pigeon domestique où la femelle isolée ne pond que si on place un miroir devant elle. Puis, il écrit: "en psychologie humaine, c'est tout le problème de la suggestion et de l'hypnose qui se trouve posé. C'est ainsi que Platonov a établi que la diurèse augmentait lorsqu'on suggérerait l'absorption d'eau en état d'hypnose".

Il fait remarquer enfin que "même dans la pratique médicale courante, il existe des relations transférentielles inconscientes qui intensifient les effets des médicaments prescrits, les amenuisent ou les inversent: phénomènes basés sur la confiance du malade, son appel à la sécurité, son besoin de dépendance, l'autorité du médecin, son prestige, son pouvoir persuasif"...

Par ailleurs, Trouton fait remarquer que les effets thérapeutiques paraissent augmentés si le médecin et le patient ignorent que la substance est un placebo.

La simple suggestion ne suffit donc pas à expliquer l'effet-placebo. Nous pourrions dire avec H. Faure que "dans certains cas, le placebo, par son symbolisme immédiat ou lointain apparaît porteur de ponts associatifs mystérieux et étonnants, qui le relient au mal qu'il s'agit de combattre".

Mais cette action mystérieuse du placebo va être rendue encore plus complexe par le fait que tous les sujets ne réagissent pas de la même façon aux placebos.

5 - Variabilité des réactions individuelles aux placebos

Les renseignements donnés dans ce chapitre sont tirés de l'article de Trouton (placebos and their psychological effects).

Jellineck (1946) dans son étude sur l'efficacité comparée d'agents analgésiques, montre qu'il existe des individus qui ont toujours tendance à répondre à l'action placebo et d'autres qui ont tendance à ne pas y répondre de façon constante.

Beecher (1953) dans une étude comparative de la morphine, de la codéine et d'un placebo, tous donnés oralement, trouva que, si les sujets réagissant aux placebos étaient exclus, il devenait possible de démontrer une signification où il avait été impossible de le faire auparavant. Parmi les sujets réagissant aux placebos, il y avait peu ou pas de différence entre l'action du médicament et celle du placebo, tandis que chez les sujets ne réagissant pas aux placebos, il y avait une différence significative entre le pourcentage des malades soulagés par le composé d'acide acétylsalicylique et ceux soulagés par l'association codéine-morphine.

Lasagna (1954) a essayé de comparer les personnalités de ceux dont la douleur post-opératoire était soulagée d'une manière appréciable par des injections d'eau salée, avec celle des sujets dont la douleur n'était pas modifiée de façon appréciable. Le groupe étudié comportait 162 patients dont la douleur post-opératoire avait nécessité l'emploi de la morphine ou d'un médicament similaire.

Dans la première phase de l'étude, il y eut une injection d'eau salée pour cinq de morphine; dans la deuxième phase, le placebo fut donné en alternance avec la morphine.

Une médication fut considérée comme ayant apporté un soulagement quand le patient indiquait une amélioration de plus de 50 % dans un délai de 45 minutes, puis de 90 minutes après l'injection... et, pour chaque dose de placebo ayant apporté un soulagement, il fut

exigé que la douleur revint, pour éliminer la possibilité d'une disparition spontanée de la douleur.

Lasagna et ses collaborateurs trouvèrent que la morphine soulageait nettement plus les sujets réagissant aux placebos que les réfractaires.

Lasagna soumit les sujets réagissant aux placebos (11) et les réfractaires (16) à divers tests psychologiques, et aboutit ainsi à un certain nombre de constatations :

- Les sujets réagissant aux placebos étaient en moyenne plus âgés de cinq ans que les réfractaires et leur soulagement par la morphine était plus important.

- Ils considéraient tous les soins hospitaliers comme merveilleux, alors que seulement quatre sur seize des réfractaires pensaient comme eux.

- Plus de la moitié des réfractaires ne fréquentaient pas les églises; alors que "chaque sujet réagissant aux placebos était un véritable pilier d'église, assistant aux offices avec régularité et était très intéressé et actif dans les affaires de l'église" (Lasagna 1955).

- Les sujets sensibles aux placebos réclamaient moins souvent des médicaments, étaient plus coopérants et avaient reçu une éducation moins formelle.

Le test de Rorschach montra que les sujets réagissant aux placebos donnaient davantage de réponses spécialement sur leur vie intérieure. Ils semblaient moins mûres, plus dépendants vis-à-vis d'une stimulation extérieure que de leurs propres processus mentaux et, quoique plus anxieux et dépendants que les réfractaires, ils étaient moins rigides et davantage capables de suivre les directives.

Un certain nombre de critiques doivent être formulées au sujet de cette expérimentation :

- 1 - Les réactions aux placebos furent étudiées uniquement dans un type de situation : la cédation de la douleur post-opératoire.

- 2 - Il n'y eut pas de mesure objective de l'effet du médicament sur la douleur.

- 3 - Les investigations psychologiques furent faites pendant

que les patients étaient convalescents, c'est-à-dire à un moment où ceux (tels les réfractaires) qui avaient pu souffrir de façon plus importante et plus prolongée, pouvaient très bien ne pas avoir retrouvé leur état psychologique normal.

4 - L'appréciation de la personnalité n'était pas parfaite : on peut mettre en doute la validité du questionnaire et suspecter la qualité des tests psychologiques recueillis par les infirmières.

5 - Même la valeur du test de Rorschach n'échappe pas à la critique dans une telle expérimentation.

De leur côté, Tibbetts et Hawkings (1956) ont caractérisé les sujets réagissant aux placebos. Au contraire de ceux de Lasagna, ils étaient plus jeunes que les réfractaires aux placebos. Beaucoup plus qu'une personnalité hystérique ou inadaptée, ils semblaient avoir une "anxiété non-élaborée".

Pour ces auteurs, il n'existait pas de relation entre la réaction aux placebos et la conversion hystérique. Ils pensaient que le fait de réagir aux placebos devait être considéré comme une manifestation de la suggestion.

Eysenk décrit deux facteurs tout à fait indépendants agissant dans les tests habituellement utilisés : "la suggestibilité primaire" qui concerne la suggestion de mouvements et "la suggestibilité secondaire" qui concerne la suggestion de sensations ou de perceptions.

Aucun de ces deux types de suggestibilité n'est spécifiquement en relation avec l'hystérie, quoique la suggestibilité primaire et l'état névrotique le soient. Pour expliquer ses données, Eysenk invoque les concepts d'aptitude et d'attitude.

Dans le cas de la suggestibilité primaire, l'aptitude est la tendance, à l'occasion de la pensée d'un mouvement, à accompagner celle-ci d'un mouvement naissant dans les muscles impliqués.

Dans la pratique cette aptitude est influencée par l'attitude, le désir du sujet de résister ou de ne pas résister à la suggestion.

Tibbetts et Hawkings considèrent que c'est cette attitude qui est importante cliniquement et qu'il est possible qu'une attitude positive envers une amélioration symptomatique puisse, plus habituellement être associée avec une dysthymie qu'avec l'hystérie, jusqu'au moment où, dans cette dernière des motifs puissants de gain secondaire militent contre le progrès.

Cette explication est plausible, mais reste critiquable. Si les réactions aux placebos sont des manifestations de suggestibilité primaire, qui est étroitement en rapport avec un état névrotique (Eysenk, 1947), il faudrait s'attendre à ce que les hystériques diffèrent des sujets normaux de la même façon que les dysthymiques, quoique à un moindre degré.

Il apparaît plus vraisemblable que c'est la suggestibilité secondaire qui est en rapport avec les réactions aux placebos. La suggestibilité primaire est en rapport avec les mouvements, tandis que "la principale caractéristique dans les tests qui vont définir ce point (de suggestibilité secondaire) est l'expérience de la part du sujet, d'une sensation ou d'une perception logique de la suggestion directe ou provoquée par l'expérimentateur qu'une telle expérience se manifesterait en l'absence de base objective pour la sensation ou la perception" (Eysenk, 1947). Ceci pourrait presque être pris comme la définition d'une réaction aux placebos.

Wolf (1950) administra de l'ipéca à une femme qui avait des vomissements gravidiques, en lui disant que ses vomissements seraient soulagés par ce médicament. Ils le furent....

Glaser et Whittow (1954) constatèrent que les sujets recevant des placebos décrivaient davantage de symptômes si on leur avait donné un médicament (l'hyocine-hydrobromide) d'apparence similaire quelques jours auparavant que lorsqu'ils n'avaient reçu aucune médication antérieure.

Selon la théorie d'Eysenk (1955) concernant la base des différences entre les introvertis (et dysthymiques) d'une part et les extravertis (et hystériques) d'autre part, il résulterait que l'introverti tendrait à acquiescer des réponses aux placebos plus promptement et à les perdre moins vite que l'extraverti.

M. de M'Uzan suggère l'idée qu'on pourrait essayer de réduire le nombre de paramètres nécessaires dans un essai contrôlé en tenant compte d'un élément important : le degré d'adaptation socio-familiale.

L'intérêt de cette suggestion est de permettre une homogénéisation des populations. Des travaux précédents, il apparaît donc que la réaction au placebo varie d'un individu à l'autre, essentiellement selon sa structure psychologique. En dehors même de tout facteur étiologique spécifique, on pourrait, avec de M'Uzan, tenter une classification très générale des malades en distinguant les "moi obsessionnels" et les "moi hystériques", c'est-à-dire grossièrement ceux qui ont tendance à enfermer les affects et les émois au sein

d'une organisation mentale rigide et ceux qui ont tendance à vivre les relations avec autrui sur le mode émotionnel voire dramatique. En termes psychanalytiques, cela revient à distinguer les personnes chez lesquelles dominant, dans l'ordre de leur organisation mentale, les processus primaires ou les processus secondaires; jusqu'à un certain point, cela peut être rapproché de la caractérologie de Lesène.

Si une telle distinction permettait de séparer deux types de réaction fondamentale au placebo, elle permettrait par là-même de sélectionner les malades pour les essais thérapeutiques, en supprimant un certain nombre de paramètres qui pèsent de manière inappréciable sur le déroulement des essais selon le D. B. T.

Il est aisé de prévoir les difficultés que va rencontrer l'expérimentateur en raison de cette variabilité des réactions individuelles. Si nous voulions risquer une comparaison avec les dosages colorimétriques, nous pourrions dire que l'effet-placebo ne se résoud pas à une coloration de base. Prenons, par exemple, le cas d'un plasma dans lequel on suscite une réaction colorée. La lecture colorimétrique tient compte à la fois de la réaction et de la coloration de base. Si l'on apprécie, avant toute réaction colorée, l'intensité de la coloration de base, pour connaître la valeur de la réaction colorée, il suffit de déduire cette première du chiffre final obtenu; il s'agit d'une simple soustraction mathématique.

Reprenons notre analogie avec le placebo, nous devons dire qu'à l'inverse de l'exemple précité, l'effet thérapeutique authentique ne viendra pas seulement s'ajouter de manière mathématique à l'effet-placebo, d'une part parce que, comme nous l'avons vu, l'effet-placebo varie d'une façon considérable d'un malade à l'autre pouvant annuler ou doubler l'action thérapeutique définitive, mais, de plus, il est vraisemblable que l'existence d'un effet-placebo facilite la survenue de l'effet thérapeutique authentique. Ceci nous paraît valable, aussi bien pour des affections à caractère psychosomatique indubitable, comme l'ulcère, que pour des phénomènes en apparence organiques et objectifs.

Ce long chapitre nous a permis de constater que tous les sujets ne réagissent pas de la même façon aux placebos et d'étudier l'aspect psychologique de cette réaction. Nous terminerons en montrant que l'effet-placebo n'est pas lié au caractère psychosomatique de l'affection mais qu'il peut exister aussi pour certains phénomènes objectifs. Nous en tirerons les conséquences qui s'imposent pour le choix des symptômes devant servir de critères.

6 - L'effet-placebo peut exister aussi pour des phénomènes objectifs.

Importance du choix des symptômes devant servir de critères

A. Morton Gill rapporte l'expérience réalisée sur une série de 20 malades porteurs d'un ulcère gastrique ou duodénal chronique. Ceux-ci furent traités par une injection quotidienne de 1 cc d'eau distillée en sous-cutané. Il s'agissait de malades ambulants, ne suivant aucun régime, ne prenant aucun médicament. Les malades qui étaient fumeurs furent encouragés à continuer.

A une exception près, ils cessèrent de souffrir aussi rapidement, c'est-à-dire en quelques jours, que la série de malades témoins traités selon les méthodes orthodoxes. La guérison des ulcères fut observée en gastroscopie et se fit dans les délais habituels, c'est-à-dire quatre à huit semaines après le début du traitement.

La seule exception était un homme ennuyé parce que sa femme était malade. Il continua à souffrir et son ulcère ne montra aucun signe de guérison. Après sa troisième gastroscopie, environ quatre semaines après le début du traitement, on lui dit que son ulcère était presque guéri? La-dessus, sa douleur disparut; en une quinzaine de jours, son ulcère était réellement en train de guérir et en moins d'un mois, il l'était complètement.

Cet exemple nous montre que le placebo peut agir aussi bien sur les phénomènes subjectifs (soulagement de la douleur) que sur les phénomènes objectifs (cicatrisation de la muqueuse gastrique). Nous voyons donc toute l'importance qu'il faut accorder au choix des symptômes devant servir de critères dans une étude par la méthode du D. B. T.

Il serait en effet illogique, dans une maladie complexe, de prendre comme témoin un symptôme plutôt qu'un autre, sous prétexte qu'il est plus aisément mesurable. En agissant ainsi ou provoquerait une distorsion de la maladie par le seul fait qu'on valoriserait un symptôme en attirant sur lui l'attention du malade.

C'est pourtant ce qui avait été fait dans l'étude d'un agent laxatif doux où il n'avait été tenu compte que des modifications dans l'aspect et la fréquence des selles, et où les symptômes subjectifs tels que : douleur abdominale, ballonnement.... avaient été négligés.

Voici, à ce propos, la critique que Tomenius adressait à

Sleisenger : "Une appréciation du résultat, qui ne tient compte que du nombre de selles quotidiennes ou de l'aspect et de la consistance des matières, sans enregistrer le soulagement subjectif ressenti par le malade, est incomplète. Maintes personnes, souffrant d'un syndrome de colon irritable, ont des selles quotidiennes et une étude de l'apparence et de la consistance des fèces ne montre rien d'anormal; mais le malade est cependant gêné par du ballonnement, des gaz et des douleurs à type de crampe dans la partie inférieure de l'abdomen.

Une étude statistique du matériel expérimental obtenu par la méthode du D. B. T., où le résultat a été apprécié par l'aspect et le nombre de selles journalières, peut donner une fausse impression du laxatif testé".

Nous pouvons même élargir le problème en nous plaçant sur un plan plus général et dire, qu'en agissant ainsi, nous court-circuitons la personnalité du malade : on le "floue" et celui-ci, au niveau de la communication inconscient à inconscient, finit par être sensible à cette tromperie.

De toute cette analyse concernant le placebo et des considérations personnelles émises, apparaissent aisément les énormes difficultés qui ont trait à l'emploi du placebo. Sans doute, comme dans tout travail scientifique, un contrôle, un témoin est nécessaire. A première vue, le placebo représentait la solution idéale. En fait, loin de cette base stable sur laquelle peut se construire l'essai thérapeutique, il apparaît qu'il constitue une donnée mouvante dont les facteurs et les coefficients de variation sont très mal connus.

4°) - CHOIX D'UNE METHODE STATISTIQUE

Il existe deux possibilités :

- soit comparer deux populations identiques, l'une recevant la médication à l'étude et l'autre recevant un placebo;
- soit soumettre la même population successivement aux deux traitements.

a) Comparaison de deux populations identiques

Jusqu'où doit aller l'identité de deux populations pour qu'on puisse dire qu'elles sont réellement identiques ? S'agit-il simplement d'une identité de maladie ou bien d'une identité plus rigoureuse faisant intervenir l'âge et le sexe du malade ?

Même la date d'hospitalisation peut avoir son importance : selon que les malades sont hospitalisés juste avant les vacances et ont, par conséquent, hâte de quitter l'hôpital, ou bien en plein hiver quand rien ne les presse de sortir.

Un exemple classique montre l'importance de ce facteur, celui de la célèbre statistique comparée des accouchements avec et sans recours au médecin; celle-ci aboutissait à la conclusion que les accidents étaient plus fréquents quand on faisait appel au médecin. Un tel résultat s'expliquait par le fait que le médecin était requis surtout dans les cas graves; il n'y avait donc aucune identité entre les deux populations.

Comment constituer deux groupes comparables ? Il est nécessaire d'abord qu'il y ait une similitude dans le tableau clinique, le sexe, l'âge, les antécédents, le niveau social.

Schwartz attire l'attention sur le fait qu'une maladie peut varier d'une époque à l'autre ou d'un hôpital à l'autre, car le recrutement des malades peut être soumis à de multiples influences. Il cite le cas de "tel centre anti-cancéreux où, par suite de l'installation d'un nouvel équipement radiothérapique, la proportion de cas justiciables de la radiothérapie augmente, et celle des formes opérables diminue". Donc les malades d'un tel centre ne pourront pas être comparés à ceux d'un autre où la chirurgie tient encore la première place.

Schwartz signale également que "le recrutement des malades peut être modifié par un fait nouveau dans la connaissance d'une maladie" il cite le bouleversement apporté en Grande Bretagne dans

les années 1947-1950 par la connaissance du rôle du facteur Rh; celle-ci a, en effet, provoqué une diminution dans le nombre et la gravité des cas de malacrie hémolytique du nouveau-né.

Schwartz souligne encore que : "le fait d'inaugurer ou d'expérimenter un traitement est susceptible de modifier le recrutement des malades". Il rapporte à ce sujet la modification dans le recrutement des malades atteints d'infarctus du myocarde, provoquée en Grande Bretagne par l'introduction des anti-coagulants dans le traitement de cette affection.

De telles remarques montrent que l'expérimentateur devra être très circonspect avant d'affirmer l'identité de deux populations.

Bien sûr nous pourrions constituer des groupes comparables en laissant jouer le hasard et en procédant par "randomisation" comme le demandent les statisticiens. Mais à partir de combien de cas pourrions-nous dire que le hasard a rendu les populations réellement identiques ?

Un nombre considérable de cas sera nécessaire et nous ne pourrions même pas, nous le verrons plus loin, affirmer avec certitude que nous avons rendu ainsi tous les éléments comparables.

En fait, cette randomisation comporte de lourdes exigences: Schwartz insiste d'abord sur la nécessité d'une affectation des malades faite "réellement" au hasard. Il met en garde contre certains procédés tels que choisir les malades venant tel jour de consultation pour un groupe et ceux venant un autre jour pour le deuxième groupe; ou bien la séparation en deux groupes par la première lettre du nom de famille (1ère et 2ème partie de l'alphabet) ou bien encore en tenant compte du fait que le malade est né un jour pair ou un jour impair.

Ces divers systèmes, en dépit des apparences, ne représentent pas réellement des affectations au hasard. Le seul système correct est l'utilisation de tables de "nombres au hasard" et Schwartz ajoute "il est essentiel que le médecin décide en premier lieu, et de façon parfaitement objective, si le malade est "bon pour l'essai", toutes indications et contre-indications bien pesées, et ensuite seulement, par le tirage au sort, s'il sera affecté au traitement A ou B".

Cette définition du "bon pour l'essai", qui, elle, échappe aux lois du hasard, est, en fait, le problème majeur. Tout récemment R. Flamant dans un article éditorial, regroupait les arguments les plus fréquemment présentés en faveur du D. B. T. . Il soulignait

tout d'abord, et à juste titre, les insuffisances de l'empirisme et insistait sur deux défauts majeurs : le manque de comparabilité et l'absence de jugement de signification.

La statistique et le recours au hasard sont-ils les remèdes à ces erreurs et à bien d'autres pièges qui menacent l'expérimentateur clinique ?

En tant qu'art des chiffres pour juger de la signification d'une différence entre deux populations ou pour annuler l'intervention de paramètres accessoires, leur valeur ne peut être discutée.

Mais, ce n'est pas la statistique qui va déterminer si deux populations sont comparables ; car seul le clinicien peut le dire et probablement, en se fondant essentiellement sur son empirisme.

Si l'on veut à tout prix chiffrer cette comparaison, il faut alors mettre la maladie en chiffres : taille de la tumeur, critères histologiques, potentiel évolutif, douleur, état de confort ou d'inconfort.

Cette difficulté du choix des critères mesurables sur laquelle insiste à juste titre Tomenius n'apparaît pas au cours de l'analyse mathématique. Elle se situe sur un plan, en fait, plus profond et plus fondamental.

Il faut donc "randomiser"; mais randomiser quoi ? Quel est le point commun à partir duquel les malades seront répartis au hasard ?

Dans certains cas, la chose est aisée : une tumeur extériorisée et dont on peut faire la biopsie. Dans d'autres cas, (et c'est celui de l'ulcère) l'unité de l'état pathologique n'est pas démontrée : sous un même vocable se trouvent réunies des altérations physiopathologiques diverses, un peu comme si on établissait une statistique commune pour des tumeurs radio-sensibles et radio-résistantes vouées les unes et les autres à la curiethérapie. Les résultats seront, de toute évidence, fonction d'abord du pourcentage de tumeurs radio-sensibles. L'hétérogénéité de la population fausse la randomisation, car la population effectivement susceptible de réagir au traitement est en fait bien moins importante que ne le laissent croire les chiffres ; les tables de hasard sont donc appliquées de manière erronée.

b) La même population est soumise successivement aux deux traitements.

Dès l'abord, cette méthode présente sur la précédente l'avantage certain de nécessiter un moins grand nombre de sujets, puisque le malade est son propre témoin. Mais l'exemple des anglais, nous le verrons plus loin, montre qu'une telle façon de procéder rend l'interprétation des résultats difficile. En effet, si le premier traitement est appliqué au moment d'une poussée, le deuxième traitement n'aura qu'à éviter la rechute. Or ce n'est pas du tout la même chose d'arrêter une poussée et d'éviter une rechute.

D'autre part, les malades ne seront jamais dans la même situation. Les deux groupes ne seront pas vraiment comparables, car il faudra tenir compte de l'ordre dans lequel les deux traitements auront été donnés. En effet, si un premier traitement se révèle inefficace et qu'un deuxième traitement s'avère efficace, nous pourrions seulement dire, soit que ce deuxième traitement est plus efficace que le premier, soit qu'il le potentialise à retardement.

Mais alors, il ne s'agit plus de D.B.T.; il n'est même pas nécessaire de faire l'essai en "double aveugle" et il vaut mieux connaître les médicaments administrés. Bien plus, il est inutile qu'il y ait deux traitements successifs, puisqu'un même traitement prescrit par deux médecins différents, a pu se montrer tantôt actif et tantôt inactif.

La seule solution serait donc le distributeur automatique; d'autant plus qu'il est indispensable que médecins et infirmières ne changent pas et gardent la même attitude neutre envers chaque malade, ce qui peut être traumatisant pour certains et pas pour d'autres.

Par ailleurs, Schwartz signale un certain nombre de conditions qui limitent encore le champ d'application de cette méthode.

- les deux traitements ne doivent, évidemment, pas être exclusifs, comme, par exemple, la castration et la non-castration (traitement du cancer du sein)

- l'effet d'un traitement ne doit pas être influencé par le traitement précédent.

- l'hypothèse de base selon laquelle : "le malade aux instants A et B, se ressemble plus à lui-même, que ne le feraient deux malades, à un même instant", n'est pas toujours vérifiée.

Schwartz cite l'exemple de la douleur post-opératoire dont la réponse aux analgésiques varie très rapidement dans les heures qui suivent l'opération.

En conclusion, cette revue des deux méthodes statistiques nous aura montré que ni l'une ni l'autre n'est parfaite, la première posant le problème de l'identité des deux populations et la seconde mettant en doute la fidélité du malade à lui-même, lorsqu'il est son propre témoin.

B - DIFFICULTES LIEES A L'ULCERE.

Avant d'envisager les diverses difficultés, nous devons tout d'abord faire une remarque importante : l'ulcère gastro-duodéal est généralement considéré comme une maladie psychosomatique et ce, tant en raison de la structure psychologique de certains des malades qui en sont atteints, qu'en raison des nombreux facteurs émotionnels qui peuvent déclencher une poussée ulcéreuse : changement de profession, soucis financiers, échec professionnel, conflits familiaux etc.

D'autre part, comme nous le verrons bientôt, il a été possible d'établir une classification des aspects psychosomatiques de l'ulcère gastro-duodéal.

Or, le DBT oblige à ne tenir aucun compte de cette composante psychologique, puisque l'idéal vers lequel il tend est la neutralité de la machine automatique distributrice de médicaments

Donc, vouloir faire abstraction de ce facteur équivaut à un refus de traiter l'une des portions de la maladie. Quelle valeur attribuer alors aux résultats ?

Une telle façon de procéder est un peu analogue à celle qui prétendrait juger l'effet d'un traitement antituberculeux, sur la tuberculose pulmonaire, en ne tenant compte que de l'action sur la toux .

Celà dit, nous aborderons les difficultés suivantes :

- 1°) Ethiques ;
- 2°) liées à la complexité étiopathogénique de la maladie ;
- 3°) liées à l'évolution cyclique de l'ulcère ;
- 4°) liées à l'hétérogénéité psychosomatique de l'ulcère ;
- 5°) liées au choix des critères :

à) - discordance entre l'évolution anatomique et clinique de l'ulcère,

b) - évolution immédiate et à longue échéance.

1°) Difficultés d'ordre éthique

Nous avons déjà signalé que le problème éthique était, en grande partie, fonction de la gravité de la maladie en cause. Or l'ulcère est une maladie grave qui peut tuer de différentes manières. Il y aura intérêt à suivre le malade d'aussi près que possible pour éviter des complications telles que les perforations ou les hémorragies. Le problème est donc beaucoup plus difficile que dans le cas d'un rhume des foins, d'une constipation, voire d'une maladie infectieuse, du fait de l'évolution capricieuse et souvent imprévisible de l'ulcère.

Outre ce problème général de la gravité de la maladie l'ulcère pose deux questions qui lui sont particulières:

La première est celle du diagnostic différentiel entre ulcère et cancer de l'estomac. Celui-ci est souvent possible grâce à la régression sous l'influence du traitement médicamenteux. Nous risquons donc de faire perdre du temps au malade en lui donnant un placebo, alors qu'il devrait être opéré.

La seconde est le risque de cancérisation de l'ulcère gastrique qui se produit à bas bruit et de façon imprévisible. Aussi, moins longtemps laisserons-nous évoluer un ulcère, mieux cela vaudra. A ce propos, nous pourrions nous demander s'il ne serait pas préférable de réserver le D.B.T. aux seuls ulcères duodénaux.

Ces deux graves questions pourraient inciter l'expérimentateur à renoncer à utiliser le D.B.T. dans l'ulcère, si le problème éthique ne se posait en réalité, un peu différemment.

En effet, l'ulcère étant considéré comme une maladie psychosomatique, on peut espérer que tout don fait à un malade aura la valeur d'une gratification pouvant produire des effets thérapeutiques, du fait que le malade se croit sincèrement dans une situation thérapeutique quelle que soit la substance qui lui est donnée.

D'autre part, une partie de la gravité du problème éthique peut être atténuée dans la mesure où le placebo a une action thérapeutique. Si l'on estime cette dernière à une valeur moyenne de 50 % et celle d'un médicament courant à 70 %, il s'agit alors de comparer l'efficacité de deux thérapeutiques qui ne diffèrent plus que de 20 % au lieu de 70 %.

Bien sûr, cette dernière remarque n'est valable que du point de vue de l'éthique, car dans l'esprit des promoteurs du D.

B. T. il s'agissait d'éliminer le facteur psychologique et non de l'intégrer, ce qui n'est pas le moindre paradoxe de la méthode.

oOo

2°) - Difficultés liées à la complexité étiopathogénique de l'ulcère.

On a tendance à considérer que l'ulcère gastrique et l'ulcère duodénal sont une même maladie, les anglais parlent de "peptic ulcer" et les français "d'ulcère gastro-duodéal". Ceci est un abus de langage car, en dépit de l'identité des lésions, il s'agit bel et bien de deux maladies différentes. Par exemple, l'ulcère gastrique peut se Cancériser ; le duodéal, jamais. L'ulcère gastrique est à tendance hypochlorhydrique, alors que le duodéal est hyperchlorhydrique. De même l'âge d'apparition, la répartition selon le sexe sont différents dans les deux localisations.

Même dans l'ulcère duodéal, il faut distinguer deux variétés : d'une part, l'ulcère hormonal dont le type est le Zollinger-Ellison, et, d'autre part, l'ulcère vagal, beaucoup plus fréquent, qu'on observe en général chez le sujet jeune, hyperacide, en hypertonie vagale et chez qui la vagotomie représente un acte thérapeutique efficace.

Il est donc aisé de prévoir que, selon la polarité pharmacologique du médicament testé, nous obtiendrons des résultats différents en rapport avec le type d'ulcère traité. Un essai qui ne tiendrait aucun compte des diverses variétés d'ulcère, ressemblerait fort à celui qui consisterait à grouper indistinctement des cochons, des chèvres, des chats et des lapins pour tester une thérapeutique du rouget du port, sous prétexte qu'il s'agit d'une épizootie et que tous ces animaux sont des mammifères.

3°) - Difficultés liées à l'évolution cyclique de l'ulcère

L'ulcère a une évolution cyclique. Ce cycle est très variable d'un sujet à l'autre : certains malades ayant plusieurs poussées dans l'année, d'autres pouvant rester une ou même plusieurs années sans être inquiétés. D'autre part, il n'est pas exceptionnel que les périodes douloureuses surviennent au printemps et en automne ou qu'elles disparaissent pendant une grossesse.

Aussi, comment allons-nous interpréter l'action des médicaments au cours de cette évolution spontanément capricieuse ? Faut-il que deux ulcères aient la même périodicité douloureuse pour pouvoir être comparés ? A quel moment de leur évolution deux ulcères de même siège et de même pathogénie sont-ils comparables ?

Pourra-t-on faire abstraction des événements survenus dans la vie du sujet ; ceux-ci pouvant à eux seuls expliquer le rapprochement ou l'espacement des poussées ?

Comment apprécierons-nous l'action à longue échéance du traitement chez un sujet qui fait sa première poussée ulcéreuse ? Faudra-t-il éliminer ces sujets d'une expérimentation par DBT, faute de pouvoir évaluer un espacement plus grand entre les poussées ?

L'application du traitement immédiatement au décours d'une poussée a-t-elle la même signification que lorsqu'elle est faite loin d'une poussée, pour prévenir un nouvel épisode douloureux ?

Peut-on faire entrer dans une même étude des sujets qui font plusieurs poussées chaque année et d'autres qui restent une ou plusieurs années sans souffrir ?

Autant de problèmes qui se poseront à l'expérimentateur et dont la solution ne nous paraît guère facile à trouver. Nous verrons plus loin comment cette difficulté fut négligée par le groupe de New-Castle.

4°) - Difficultés liées à l'hétérogénéité psychosomatique de l'ulcère

M. de M'Uzan et S. Bonfils ont établi une classification des aspects psychosomatiques de l'ulcère gastro-duodénal en milieu hospitalier. C'est à leur étude que nous nous référerons dans ce chapitre.

Une remarque préliminaire s'impose : "le fait d'étudier l'ulcèreux, au même titre que n'importe quel autre malade organique ou fonctionnel sous l'angle psychologique, n'implique évidemment pas qu'il faille le considérer comme un malade psychiatrique. L'optique adoptée ici peut être comparée, par exemple, à celle d'une étude morpho-typologique: elle tend avant tout à mettre en évidence les coïncidences pouvant exister entre certains aspects de la maladie ulcéreuse et certaines caractéristiques psycho-sociales"

La technique utilisée par ces deux auteurs leur a permis de distinguer quatre types psychosomatiques principaux. Pour caractériser chaque malade, ils ont utilisé les cinq rubriques suivantes :

1) - L'adaptation sociale objective

2) - La relation affective que le malade établit avec l'investigateur au cours de l'entretien.

3)- Les manifestations psychonévrotiques associées.

4) - L'adaptation familiale.

5) - Le jeu entre les tendances actives et les tendances passives-réceptives, considéré comme "défense" et comme technique d'aménagement des relations avec autrui.

Voici les 4 types cliniques psychosomatiques qu'ils ont décrits:

- le type I ou "hyperactif"

- le type II ou "équilibré"

- le type III ou "instable"

- le type IV ou "passif"

Nous reproduirons fidèlement la description qu'en donnent M. de M'Uzan et S. Bonfils, en suivant l'ordre des cinq rubriques citées

plus haut :

Le type I ou "hyperactif"

1 - Comportement hyperactif et hypercompétitif dans le domaine social.

2 - Dans la relation avec le psychosomaticien, manifestations d'indépendance et de rivalité.

3 - Les manifestations psychonévrotiques, lorsqu'elles sont sensibles, sont plutôt de type compulsif. On entend par ce terme une exigence intérieure d'ordre excessif et de contrôle rigoureux aussi bien du travail que des loisirs, une rigidité psychologique

4 - Une vie familiale assez souvent déséquilibrée.

5 - Un rejet constant et obstiné des tendances passives-réceptives, une affirmation de tendances actives.

Le type IV ou "passif"

(On le décrit ici, avant les types II et III, car il s'oppose presque point par point au type I du point de vue de la dialectique défensive.)

1 - Désadaptation sociale

2 - Manifestations de dépendance dans la relation, demandes renouvelées de soutien, agressivité masquée.

3 - Manifestations psychonévrotiques assez fréquentes, le plus souvent du type dépressif et anxieux.

4 - absence de vie familiale ou vie familiale disloquée .

5 - Expression exaspérée des tendances passives-réceptives, effacement complet des tendances actives.

Le type III ou "instable"

1 - Instabilité sociale

2 - Au cours de l'entretien, alternance entre des manifestations de dépendance et d'opposition agressive.

3 - Manifestations psychonévrotiques variées, assez souvent importantes. C'est dans ce type que l'association d'un éthylisme est la plus fréquente.

4 - Carence de vie familiale

5 - Adoption alternative, sur de longues périodes, parfois des années, du rejet (comme dans le type I) ou de l'expression (comme dans le type IV) des tendances passives-réceptives.

La forme la plus pure de ce type est observée chez certains militaires engagés volontaires, pris en charge pendant de nombreuses années dans l'armée (situation où ils assouvissent leurs besoins passifs-réceptifs), qui deviennent hyperactifs et hypercompétitifs au moment de leur réinsertion sociale et développent, alors, cliniquement leur maladie ulcéreuse; puis, après un temps variable, ces sujets de désadaptent et cherchent une nouvelle prise en charge, cette fois auprès des organismes sociaux. L'évolution spontanée de ce type se fait vers le type IV "passif".

Le type II ou "équilibré"

1 - Stabilité professionnelle, attitude modérément compétitive.

2 - Dans la relation avec le psychosomaticien, oscillations nettes, mais de faible amplitude et sur une fréquence relativement courte, entre des manifestations d'indépendance et de dépendance.

3 - Les manifestations psychonévrotiques sont en règle générale peu importantes, plutôt de type compulsif.

4 - La vie familiale équilibrée auprès d'une épouse maternelle.

5 - Les tendances actives s'expriment dans un domaine limité, professionnel par exemple, tandis que les tendances passives réceptives s'expriment et sont comblées dans un autre domaine, familial par exemple.

Il s'agit donc d'un type où un compromis défensif a pu être établi dans les meilleures conditions.

Cette petite galerie de portraits nous a montré qu'on ne peut pas parler de l'"ulcéreux" mais d'"ulcéreux". Nous avons vu que les relations affectives de l'"ulcéreux" aussi bien avec son monde

intérieur qu'avec l'entourage familial ou social sont caractérisées par la prédominance d'un système adaptatif : l'oscillation entre l'expression des tendances actives et des tendances passives-réceptives.

Les tendances passives-réceptives s'expriment généralement par un besoin de dépendance tandis que les tendances actives s'expriment par une revendication de liberté et d'indépendance. Les mouvements d'oscillation se situent entre un pôle où la dépendance est acceptée, mais bientôt intolérable, et un pôle où la dépendance est refusée. Cette situation se présente cliniquement de façon variée selon le mode de compromis qui s'est installé et qui a permis de décrire les 4 types vus précédemment.

Parallèlement à cette classification, il faut souligner que dans l'ensemble les manifestations psychonévrotiques sont assez limitées et qu'en tout cas, on n'observe jamais de structures névrotiques à proprement parler. C'est tout au plus, dans les types III et IV qu'on peut relever des traits psychonévrotiques un peu plus accentués du type : dépressif et anxieux.

S'il existe une réelle unité entre ces divers types, au niveau de l'oscillation d'un système d'adaptation (le jeu entre les tendances actives et passives), il n'en demeure pas moins que les tableaux cliniques sont assez différents. En conséquence, la manière dont les ulcéreux peuvent vivre aussi bien leur relation avec le thérapeute qu'avec la substance médicamenteuse sera également variable.

M. de M'Uzan et S. Bonfils ont trouvé, en milieu hospitalier, les proportions suivantes pour chaque type d'ulcéreux : 25 % pour le type I, 50 % pour le type II, 10 % pour le type III et 15 % pour le type IV.

Une question va se poser à l'expérimentateur : la randomisation suffit-elle à annuler ce facteur supplémentaire de non-identité ? Ou bien faut-il choisir exclusivement des malades d'un type donné et, si oui, lequel ? Le type II ou "équilibré" paraît le plus favorable car le plus souvent rencontré et le plus stable; mais le type I ou "hyperactif" est le plus caractéristique, car le plus conforme à la description d'Alexander.

Le problème doit, en réalité, être envisagé autrement : dans la première partie de notre exposé, nous avons esquissé les difficultés d'ordre psychologique que signalait M. de M'Uzan à propos de n'importe quel D. B. T. Nous allons maintenant les étudier à propos de chaque type d'ulcéreux.

Le problème posé par la situation des protagonistes dans le D.B.T. va être fonction du type psychosomatique de l'ulcéreux en cause. Il est certain, en effet, que l'ulcéreux "dépendant" d'un côté, et l'ulcéreux "indépendant", de l'autre, vont réagir de façon toute différente à l'égard de l'expérience qui leur est proposée. Si l'attitude du médecin est à la fois oblatrice et bienveillante, l'ulcéreux "dépendant" vivra la relation comme une sorte de don inconditionnel qui lui est proposé; alors que cette même attitude de bienveillance pourra être vécue par l'ulcéreux "indépendant" comme une tentative de mainmise, qui aura tendance à le pousser à rejeter l'ensemble de cette thérapeutique, véritable contrainte pour lui. Toute possibilité d'évaluation de la thérapeutique sera donc faussée.

Ceci montre bien la nécessité de sélectionner des groupes psychosomatiques homogènes d'une part, et de s'assurer d'une certaine constance dans l'attitude de l'expérimentateur vis-à-vis de ses patients quels qu'ils soient, d'autre part. C'est sur cette dernière nécessité que nous allons mettre maintenant l'accent en soulignant l'importance du style de la prescription dans la relation médecin-malade.

L'expérimentateur sensible, pour ainsi dire, spontanément aux besoins du malade risque fort d'être habité d'abord par un souci thérapeutique et de conformer intuitivement le style de sa prescription à ce souci d'efficacité; ainsi, il va avoir conféré la vertu thérapeutique essentielle, non pas aux substances qu'il est en train d'expérimenter, mais, sans s'en rendre compte, à son dialogue avec le malade.

A l'opposé, une attitude inconsciente mauvaise vis-à-vis de son patient peut l'amener soit à dominer, soit à rejeter ce dernier. Le style de prescription devient alors analogue à une substance négative mauvaise dont l'efficacité risque, si ce n'est de l'emporter, du moins de troubler largement l'action éventuelle d'une substance active. Ceci est d'autant plus exact lorsque l'attitude oppositionnelle de la part du médecin se manifeste à l'égard de types aussi opposés que I et IV. Dans ces cas-là le thérapeute risque d'adapter son style de prescription, non pas au type du malade, mais au sien propre, tel qu'il a pu apparaître au cours de la relation.

Par ailleurs, l'ulcéreux dépendant qui demande sans cesse aide et soutien, tout en accusant le médecin de ne pas lui donner tout ce dont il a besoin, déclenche fréquemment chez ce dernier une irritation qui aura tendance à conduire le médecin à prescrire la substance au sein d'une atmosphère de rejet. Une telle situation risque également de fausser l'appréciation des résultats.

En effet, si sur 100 ulcéreux nous avons 15 sujets dépendants qui, étant donné les caractéristiques psychologiques du thérapeute, sont pour lui une source d'irritation profonde, on peut voir à quel point le fait de ne pas avoir choisi des groupes homogènes, et de ne pas avoir contrôlé sérieusement les attitudes personnelles du médecin, risque de fausser les résultats.

Ces conditions sont pratiquement bien difficiles à réaliser et, comme le souligne M. de M'Uzan : "la technique double ignorance" loin d'éliminer le facteur subjectivité, risque de renforcer son influence. Elle accentue en raison de son caractère de triangulation oedipienne expérimentale, l'actualisation effective des mouvements inconscients du médecin, tant à l'égard de l'organisme dont il tient les substances, qu'à l'égard du patient qui réagit à son tour à l'ensemble de la situation, autant au moins qu'aux substances qu'on lui propose".

5°) - Difficultés liées au choix des critères

a) Discordance entre l'évolution anatomique et clinique

Tous les ulcères n'évoluent pas de la même façon. C'est ainsi que l'ulcère aigu récent qui, au maximum, "naît perforé et meurt bouché", n'est pas comparable à l'ulcère calleux invétéré qui dure depuis 10 ans. Il y a une grande différence entre ces deux ~~sta-~~ des de la maladie et leur réversibilité.

Sur le plan anatomique, également, la différence est grande entre l'ulcère aigu récent et l'ulcère calleux : le premier est hyper-émique, c'est un véritable infarctus; le second, au contraire, est dans une zone hypovascularisée, en exclusion circulatoire comme les ulcères de jambe rebelles.

Il est donc évident que les médicaments actifs dans chacun de ces deux cas pourront être très différents : selon la nature de la lésion anatomique, ils se trouveront être plus ou moins efficaces selon la polarité de leur action pharmacologique (épithélialisant, ou vaso-dilatateur par exemple). L'action d'un même médicament ne pourra pas être comparée dans deux types d'ulcères aussi différents.

Ainsi, pour obtenir une population homogène, il ne faudra pas grouper ensemble des types d'ulcères aussi dissemblables que l'ulcère aigu en première poussée et l'ulcère calleux qui a déjà 10 ou 15 ans d'évolution.

Une autre question se pose maintenant : celle des moyens de contrôle de la guérison. La gastroscopie et la radiologie n'ont de valeur que pour l'ulcère gastrique, car un ulcère duodénal guéri peut avoir la même image qu'un ulcère duodénal en poussée. De même un malade peut continuer à souffrir alors que son ulcère est cicatrisé. Inversement un ulcère peut exister en l'absence de toute douleur. Nous allons illustrer cette discordance par quelques exemples empruntés à Morton Gill.

Le premier cas est celui d'un homme de 82 ans, porteur d'un ulcère calleux. Ce malade présentait une forte douleur épigastrique, une perte de l'appétit et un amaigrissement rapide.

Un repas baryté montra un énorme ulcère envahissant la plus grande partie de la portion inférieure de la pars média. Après 48 heures de repos au lit et de régime lacté, le malade cessa de souffrir. En 15 jours, son appétit revint et, en un mois, l'ulcération avait diminué de moitié. Néanmoins, l'ulcération ne disparut jamais

totale et persista jusqu'à la mort du malade, deux ans plus tard, bien que ce dernier n'eût plus à souffrir de son ulcère.

Le deuxième cas est celui d'une malade de 42 ans, souffrant de douleurs rebelles. Une gastrectomie partielle fut décidée. Le chirurgien demanda qu'une gastroscopie soit pratiquée avant l'intervention. Cet examen montra que l'ulcération avait complètement disparu. La malade, entendant cela, réalisa que son ulcère était guéri et ne souffrit plus à partir de ce jour.

Le troisième cas est celui d'un homme de 50 ans, souffrant d'un ulcère gastrique, à qui on prescrivit un long repos au lit et un régime précis. Rapidement, il cessa de souffrir et se sentit très bien; mais l'ulcère observé régulièrement en gastroscopie, ne montra aucun signe de guérison. Le malade accepta donc la décision de l'opération nécessaire. Une semaine plus tard, la veille de l'intervention, une ultime gastroscopie fut pratiquée : l'ulcère était en train de guérir rapidement. Lors d'une autre gastroscopie, il ne persistait qu'une cicatrice blanche à l'endroit de la lésion.

Ces exemples nous montrent, outre la discordance pouvant exister entre la douleur et la cicatrisation des ulcères, l'influence que peut exercer, chez certains sujets, une forte émotion. Dans le cas numéro deux c'est la disparition des douleurs à l'annonce de la cicatrisation de l'ulcère. Dans le cas numéro trois, c'est la cicatrisation rapide de l'ulcère, à l'annonce d'une intervention chirurgicale indispensable.

Comme le fait remarquer M. de M'Uzan, ces sujets se comportent comme certains amputés qui éprouvent des douleurs dans un membre fantôme; ils posent d'abord le problème de l'existence d'une régression plus ou moins profonde et relèvent de la psychothérapie. Aussi, cet auteur suggère d'éliminer de l'essai thérapeutique les malades qui continuent à souffrir alors que leur ulcère est cicatrisé.

b) - L'évolution immédiate et l'évolution à distance de l'ulcère.

Nous venons de voir combien il est difficile d'affirmer une amélioration immédiate d'un ulcère; encore plus difficile sera d'évaluer une action à longue échéance. Le meilleur critère serait certes l'espacement des poussées et la réduction de leur durée, critère auquel se réfère le psychothérapeute qui traite un ulcéreux. Mais la psychothérapie s'étend sur plusieurs années et notre but est de définir un agent pharmacologique qu'on peut difficilement se permettre d'administrer pendant une période aussi longue. Nous ne faisons que signaler ici cette difficulté que nous essaierons de résoudre dans la deuxième partie consacrée au triple choix à faire si l'on veut appliquer le D.B.T. à l'étude des médications anti-ulcéreuses.

II - UN TRIPLE CHOIX EST DONC A FAIRE, SI L'ON VEUT APPLIQUER LE DBT A L'ETUDE DES MEDICATIONS ANTI-ULCEREUSES. -

Après avoir envisagé les diverses difficultés que soulève le DBT, aussi bien d'une manière générale que dans le cas particulier de l'ulcère de l'estomac, il nous faut maintenant aborder la deuxième partie de notre étude, c'est-à-dire l'essai pratique du DBT dans l'étude des médicaments anti-ulcéreuses.

Cet essai nous met en face d'un triple choix à faire :

- A) - choix des malades pour avoir une population homogène,
- B) - choix des critères d'amélioration,
- C) - choix de la méthode statistique.

Un essai thérapeutique réalisé en Grande-Bretagne, et dont nous avons eu connaissance, illustre bien la difficulté de ce triple choix.

1° - choix des malades.

L'étude porta sur 300 malades atteints d'ulcère duodénal. Le diagnostic reposait sur la symptomatologie et les découvertes radiologiques ; ce diagnostic était indiscutable dans tous les cas bien qu'une image ulcéreuse n'aît pas toujours pu être mise en évidence.

Faute d'un nombre suffisant de malades dans le service chargé de l'essai, des cas supplémentaires furent recrutés parmi d'autres consultants à partir des conclusions du seul examen radiographique. On n'accepta dans l'essai que les patients qui paraissaient désireux de tenir un compte précis de leurs symptômes.

On prévint les sujets que le fait de participer à l'essai ne viendrait pas interférer avec les méthodes orthodoxes de traitement médical, ni ne retarderait la chirurgie si celle-ci devenait souhaitable. On avisa le malade qu'il lui serait donné une des trois préparations à l'étude.

2° - Choix des critères d'amélioration.

A la première consultation, un imprimé résumant la symptô-

matologie fut rempli par le malade. On lui donna un petit agenda où il devrait noter tous les soirs les événements concernant sa maladie qui auraient pu se produire : douleur, vomissement, impossibilité de travailler, repos au lit, usage de poudres anti-acides.

Le diététicien donna des conseils aux sujets pour leur régime alimentaire et leur hygiène de vie. On leur dit également que, si leurs symptômes n'étaient pas entièrement calmés par la préparation, ils étaient libres de prendre des médicaments anti-acides (sous forme de poudres) à condition que cette prise soit notée dans leur agenda.

Tous les cas furent sélectionnés et suivis par deux médecins. La deuxième consultation eut lieu trois semaines après la visite initiale de sélection ; les suivantes s'échelonnèrent tous les 3 ou 4 mois, à moins que des symptômes sévères n'exigent des visites plus rapprochées.

A chaque consultation, le sujet fut examiné du point de vue abdominal et ses propres constatations, dans l'intervalle des visites, furent consignées. Elles étaient exprimées quantitativement sous forme d'une fraction dont le numérateur représentait le nombre de jours pendant lesquels le symptôme s'était manifesté et le dénominateur représentait le nombre de jours qui s'étaient écoulés depuis l'entrevue précédente. Ainsi : "douleur 7/117" signifiait que le patient avait souffert pendant 7 jours sur les 117 écoulés entre les deux consultations.

Nous voyons donc que ces auteurs n'ont tenu aucun compte de la périodicité douloureuse.

3° - choix de la méthode statistique.

Les malades ont été répartis en deux groupes : le placebo fut donné en premier dans un groupe, et le médicament actif dans l'autre. Puis au bout d'un temps variable pour chaque sujet, on changea la drogue administrée. Chaque sujet a donc subi deux périodes thérapeutiques ; l'élément de comparaison est constitué par le nombre de jours de douleurs observés dans chacune des périodes thérapeutiques.

Le médicament actif était une tablette composée, contenant 0,50 g. d'ébimar (ou C_{16}) et 0,35 g d'hydroxyde d'aluminium. Le placebo était constitué par l'hydroxyde d'aluminium seul.

Sur les 300 malades suivis pendant un an, fut observée une différence entre les deux périodes thérapeutiques, en dépit de mauvais critères. Mais, pour que cette différence fut statistiquement valable, il aurait fallu 1 200 malades au lieu de 300.

Cet essai, mené avec une très grande honnêteté, est, malgré tout, éminemment critiquable. Les critiques essentielles, que nous allons reprendre un peu plus loin en détail, nous paraissent les suivantes :

1° - Pour le choix des malades : absence d'homogénéité et de randomisation de la population.

2° - Pour le choix des critères d'amélioration, intrication des données relevant de la poussée ulcéreuse et de celles relevant de la maladie ulcéreuse.

3° - Pour le choix de la méthode statistique : application chez un même sujet de deux traitements successifs.

Enfin, soulignons que l'hydroxyde d'aluminium ne peut être considéré comme un placebo, et que de ce fait, le nombre de malades nécessaires pour obtenir une différence significative avec le nouveau produit essayé, est considérablement augmenté.

Après l'illustration de la difficulté du triple choix, nous allons passer à l'analyse de chacun des trois éléments.

A - Choix des malades pour avoir une population homogène.

A partir de quel moment peut-on dire qu'une population d'ulcéreux présente une certaine homogénéité ? C'est un problème difficile à résoudre mais, compte tenu des remarques précédentes, un certain choix préalable est possible. Nous allons d'abord dresser la liste des paramètres ce qui nous permettra d'éliminer ensuite plus facilement ceux qui risqueraient de fausser l'essai thérapeutique.

1° - l'âge des sujets.

- ulcères des sujets de moins de 20 ans,
- ulcères des sujets de plus de 70 ans,
- ulcères des sujets d'âge moyen.

2° - le siège des ulcères;

- ulcère gastrique,
- ulcère duodénal,
- ulcère post-bulbaire,
- ulcère peptique post-opératoire.

3° - le mécanisme de l'ulcère.

- ulcère par perturbation vasculaire aiguë,
- ulcère par perturbation vasculaire chronique,
- ulcère par hypersécrétion vagale,
- ulcère par hypersécrétion endocrinienne.

4° - Facteurs étiologiques.

- ulcère familial,
- ulcère du transplanté,
- ulcère post-émotionnel.

5° - Facteurs psychosomatiques.

Ce sont les quatre types décrits précédemment :

- I ou hyperactif ;
- II ou équilibré ;

- III ou instable ;
- IV - ou passif ;

6° - Le rythme évolutif.

- ulcère à poussée annuelle ;
- ulcère à poussées espacées ;
- ulcère à douleur subintrante ;
- ulcère non douloureux.

7° - Les complications.

- hémorragie,
- perforation,
- sténose,
- suspicion de cancérisation.

8° - Les ulcères selon l'ancienneté d'évolution.

- ulcère à sa première poussée typique,
- ulcère ayant débuté par une perforation,
- ulcère d'évolution supérieure à 5 ans avec ou sans niche de Handeek.

9° - Les ulcères selon l'action du traitement.

- ulcère n'ayant jamais été traité,
- ulcère ayant cédé à un traitement, mais ayant rechuté malgré lui,
- ulcère rebelle à toute thérapeutique.

Dans quelles conditions la randomisation peut-elle égaliser la population, étant donné ce nombre de variables. Nous sommes incapables de le dire et même de donner au statisticien les éléments qui lui permettraient de nous conseiller sur le choix d'une population homogène. Le seul correctif est d'augmenter le nombre de cas, mais dans quelle proportion ?

Un certain nombre de sujets devront être éliminés ; ce sont :

- 1° - les ulcères gastriques dont le diagnostic n'est pas ab-

solument formel,

2° - Les ulcères à leur première poussée, en raison de leur trop grande instabilité et de l'ignorance dans laquelle sera l'expérimentateur quant à leur façon d'évoluer. Il est nécessaire que la maladie ulcéreuse ait déjà une certaine ancienneté d'évolution ; le mieux sera donc de prendre des ulcères dont l'évolution se situe entre un et cinq ans.

3° - Les ulcères des âges extrêmes : avant 15 ans et après 65 ans. Les premiers parce que rares et trop particuliers ; les seconds parce que chez eux les dangers sont plus grands (transformation néoplasique, sténose, hémorragie, ulcère calleux, périviscérite) et le pronostic différent.

4° - Les ulcères familiaux. Il s'agit de sujets dont plusieurs membres de la famille... ont fait un ulcère ayant souvent nécessité une gastrectomie. Ils vivent donc dans la hantise de cette intervention. L'expérience a montré que chez ces sujets le pronostic est plus grave, qu'ils ont moins de chances de guérir et que les rechutes sous traitement sont nombreuses.

5° - Certains sujets ayant eu des complications. Ils posent des problèmes particuliers selon le type de celles-ci. Ceux qui ont saigné ne devront pas être écartés. De même les sujets qui ont fait une perforation pourront être maintenus. En fait, ces derniers seront rares car, s'ils n'ont pas été gastrectomisés c'est qu'il s'agissait d'une première poussée. Par contre, les sujets qui ont fait une sténose ne pourront être acceptés qu'à condition que celle-ci ait été au préalable levée.

6° - Les populations qui ne sont pas autochtones (travailleurs, algériens, transplantés divers...etc...) car, en Afrique du Nord par exemple, l'ulcère est la grande maladie : le niveau sécrétoire est plus élevé que celui de l'européen et le mode d'alimentation est très différent.

En conclusion, nous pouvons dire que ce choix d'une population homogène consistera surtout à éliminer les valeurs marginales, c'est-à-dire les sujets qui ne rentrent pas dans les critères courants.

Pour notre part, nous proposerons de limiter les essais aux sujets compris entre 20 et 65 ans, appartenant au type psychosomatique équilibré (type II), atteints d'ulcère duodénal, sans syndrome endocrinien évident (Zollinger-Ellison), hors de toute sténose ; nous éliminerons également les sujets à leur première poussée ainsi que ceux dont la maladie évolue depuis plus de 5 ans.

B - Choix des critères d'amélioration.

Il faudra distinguer :

- (1° - l'amélioration de la poussée ulcéreuse ;
- (
- (2° - l'amélioration de la maladie ulcéreuse.

1° - L'amélioration de la poussée ulcéreuse.

Sur quels critères allons-nous l'apprécier ?

Quelles sont les qualités d'un bon critère ? Pour Schwartz ce sont celles de toute mesure : précision, fidélité et sensibilité :

"La précision veut que chaque mesure ne comporte qu'un petit intervalle d'incertitude.

La fidélité exprime que la mesure dépend peu des conditions de temps, de lieu, d'opérateur. Ce dernier facteur classe les critères en objectifs et subjectifs. Les critères subjectifs ne doivent pas être bannis, car ils intègrent souvent une multitude de renseignements que l'analyse objective ne saurait chiffrer; qui prétendrait mettre la douleur en formules ? Elle doit être appréciée en tant que telle ; la constitution de groupes comparables et la méthode anonyme permettent en pareil cas de maintenir l'égalité d'appréciation dans les groupes à comparer. Cependant, l'essai basé sur des critères subjectifs présente un défaut de répétabilité, et le mieux est, lorsque c'est possible, d'utiliser concurremment des critères objectifs et subjectifs.

La sensibilité est l'aptitude à déceler des différences fines. A ce point de vue, les critères quantitatifs (mesurables) sont plus riches d'information que les critères qualitatifs, et doivent leur être préférés lorsque c'est possible".

Comment mettre en pratique ces principes dans l'évaluation de la poussée ulcéreuse ? L'idéal serait de tenir compte à la fois de la douleur et de l'image radiologique. Mais, nous savons que, le plus souvent, l'image de l'ulcère du bulbe n'est faite que de déformations indirectes qui demeurent une fois la perte de substance cicatrisée ; faute de mieux nous ne devons prendre en considération que la douleur et, dans ce cas, la connaissance de la durée habituelle de la poussée représente une donnée importante.

Par contre, dans l'ulcère gastrique, la radio garde la pre-

mière place, même en cas de discordance avec la symptomatologie fonctionnelle.

"Qui prétendrait mettre la douleur en formules ?"
Pourtant, dans certains cas, à défaut d'une disparition totale de la douleur, on a proposé de tenir compte d'une modification nette de la symptomatologie fonctionnelle.

En effet, certains sujets ne peuvent pas se passer sur le moment, d'une symptomatologie quelconque ; ils conservent une certaine gêne, une douleur abattardie. Mais cette modification de la symptomatologie témoigne cependant d'une certaine activité de la substance. Vouloir la méconnaître serait une erreur. Certes, l'appréciation des résultats n'en sera pas facilitée. Toutefois, cette façon de procéder a été employée à propos du robuden où les malades étaient distingués en trois groupes selon que :

- la douleur avait disparu complètement,
- avait été nettement améliorée,
- n'avait subi aucune modification.

De même Richard Doll et Frank Pygott, dans leur étude sur les facteurs influençant la cicatrisation des ulcères (hospitalisation, phénobarbital, et acide ascorbique) tinrent compte à la fois du progrès subjectif et du progrès objectif

Le progrès subjectif fut enregistré sous trois rubriques selon la gravité des symptômes apparus pendant la période d'observation :

- 0 - absence de douleur,
- 1 - douleur occasionnelle ou troubles dyspeptiques mineurs
- 2 - douleur quotidienne pendant au moins une semaine.

Le progrès objectif fut suivi par la mesure des dimensions de la niche à l'aide d'un crayon, d'un calque transparent et d'une loupe permettant d'évaluer sur la radio le nombre de petits carrés de 1 mm de côté intéressés par la niche.

Les ulcères furent considérés comme guéris quand le radiologiste constata l'absence de niche. La découverte de plis convergents ou d'une irrégularité dans le contour gastrique fut tenue pour un indice de cicatrisation en cours.

Il est certain que la gastroscopie aurait montré une cicatrisation incomplète dans beaucoup de cas d'ulcères gastriques considérés comme guéris, mais des gastroscopies répétées n'étaient pas justifiées et, comme les mêmes critères furent utilisés tout au long de l'investigation, l'inexactitude ne fut pas matérielle. L'étendue de la cicatrisation, pour une période donnée, fut exprimée par un pourcentage de réduction de la niche par rapport à sa taille initiale.

Cette comparaison entre le progrès subjectif et le progrès objectif permit à ces deux auteurs de constater, une fois de plus, la disparité entre le soulagement des symptômes subjectifs et l'importance de la cicatrisation de l'ulcère. "Un certain parallélisme existe, mais il est remarquable que certains malades n'ont pas de symptômes alors que leur ulcère s'accroît et que d'autres continuent à souffrir alors que la cicatrisation s'effectue activement. De telles observations soulignent la nécessité de méthodes objectives pour fixer les résultats d'un nouveau traitement des ulcères gastriques".

Des données recueillies dans le service de A. Lambling permettent de mieux chiffrer le problème. Sur 49 pièces de gastrectomie pour ulcère gastrique, on trouve, dans 13 cas, un ulcère histologiquement cicatrisé.

Pour quelles raisons ces malades auraient-ils donc été opérés : 5 fois pour sténose, 1 fois pour raison sociale, le malade ne pouvant suivre son traitement d'entretien ; 3 fois pour hémorragies muqueuses et 4 fois pour échec du traitement médical, soit clinique, soit radiologique.

Ainsi un ulcère peut être totalement cicatrisé, alors que se produisent des phénomènes classiquement attribués à une poussée évolutive et ce dans 1 cas sur 7.

On voit combien, dans la maladie de Gruveilhier, il peut être difficile au cours d'essais thérapeutiques d'obtenir un bon critère d'efficacité, précis, fidèle et sensible ; et ce alors même que l'on se limite à l'étude de la poussée ulcéreuse

2°) - L'amélioration de la maladie ulcéreuse.

C'est un problème très complexe, car il faudrait suivre les malades pendant plusieurs années ; or, beaucoup de ceux-ci vont nous échapper.

D'autre part, il est peu admissible d'administrer un placebo pendant plusieurs années ; d'autant plus que la valeur psychothérapi- que de celui-ci ne restera pas fixe, mais évoluera au cours du temps.

Le point délicat est surtout de savoir si le fond de la maladie ulcéreuse est modifié. Pour cela, il faudrait se référer à des critères biologiques tels que, par exemple, la disparition de l'hyperchlorhydrie d'un ulcère duodénal. Mais ce critère n'est pas formel car nous savons qu'un choc émotif peut remettre le sujet dans son état d'hypersecretion.

Les sécrétions gastro-intestinales varient en effet avec les différents états d'humeur d'un sujet. Des expériences faites chez un homme porteur d'une fistule gastrique le prouvent. Chez ce sujet, l'évocation de mets appétissants provoquait une sensation de faim. En même temps se produisait une augmentation de la circulation sanguine, de la motilité et de la sécrétion acide de l'estomac. Dans ces circonstances, l'introduction de bouillon de boeuf dans l'estomac fut suivie d'une augmentation de la circulation sanguine, de la sécrétion et de la motilité.

Mais le résultat était très différent chez ce sujet quand il était déprimé et découragé. Il se plaignait alors d'une sensation de plénitude après les repas, de manque d'appétit et de la perte de plaisir de manger. Dans cette circonstance, le même stimulus par bouillon de boeuf n'était suivi par aucune modification ou très peu de changement dans la sécrétion et l'activité gastriques.

Des modifications dans la fonction gastrique furent observées au cours de la colère chez ce même sujet. L'estomac montrait une augmentation dans sa circulation sanguine, dans sa sécrétion acide chlorhydrique et dans sa motilité.

Au cours de la peur, le contraire fut observé. Il y eut : ischémie de la muqueuse, diminution de la sécrétion et cessation de l'activité motrice. Pendant la période de reprise de confiance, le courant sanguin augmenta et l'activité motrice revint rapidement.

Ce sujet permit également de montrer que l'effet d'un médicament varie avec l'état d'humeur du patient au moment où le médicament lui est donné.

Quand le sujet était en colère, une dose de 0,6 mg d'atropine fut incapable de modifier la motilité et la sécrétion gastriques. Dans une autre circonstance où le sujet était calme et tranquille, la même dose d'atropine fut suivie de la cessation de l'activité

motrice de l'estomac.

Ces résultats furent valables, non seulement pour l'atropine, mais encore pour l'effet de la nourriture et d'autres médicaments tels que : physostigmine, prostigmine, , acétylcholine et histamine .

Ces expériences tendent donc à montrer que dans l'évaluation d'un médicament, il est nécessaire de connaître, non seulement la nature et la dose du produit, mais aussi l'état de l'individu au moment où le médicament lui est donné.

De tels faits font entrevoir combien il sera difficile de juger du devenir de la maladie ulcéreuse. Il est certain que la maladie persiste en dehors des poussées et que nous ne savons pas juger de son évolutivité, faute de posséder le critère qui nous permettrait de définir le terrain ulcéreux.

L'essai précédemment rapporté montre bien comment, faute de ce critère et, n'utilisant comme test que la douleur, on se heurte à des difficultés considérables.

Dans cet essai, il avait été décidé de dénombrer les jours où le malade avait souffert, durant une année, soit sous un traitement soit sous l'autre, et ce, indépendamment de la notion de poussée. De ce fait, les sujets à poussée annuelle étaient de toutes façons comptabilisés comme succès ; et ceux qui, par hasard, commençaient un traitement après une poussée, mais dont le rythme de répétition des poussées ultérieures était franchement espacé, étaient malgré tout considérés comme échecs.

Le hasard ne peut rectifier les erreurs de critères de jugement. L'action sur la maladie ulcéreuse ne peut donc être jugée qu'en comptabilisant les poussées sur plusieurs années, ce qui est en pratique impossible sous D. B. T.

En conclusion, nous ne croyons pas que les résultats du D. B. T. peuvent être jugés sur l'amélioration de la maladie ulcéreuse, étant donné le temps considérable que nécessiterait une telle étude. Par contre, l'action sur la douleur et sur l'image radiologique nous semble permettre de juger l'action sur la poussée ulcéreuse, lorsqu'il s'agit d'ulcères gastriques. Lorsqu'il s'agit d'ulcères duodénaux, la douleur reste pratiquement le seul critère.

C - Choix de la méthode statistique.

Deux possibilités s'offrent à nous :

- essai comparatif sur deux populations homogènes,
- étude successive de deux médicaments (ou d'un médicament et d'un placebo) sur une même population.

1° - Essai comparatif sur deux populations homogènes.

C'est la technique employée dans l'essai rapporté par Schwartz' qui concerne l'emploi du repos, du phénobarbital et de l'acide ascorbique dans le traitement de l'ulcère gastrique.

Nous avons déjà cité ce travail à propos du choix des critères. Disons simplement ici que deux groupes de 32 malades suffisent à mettre en évidence le pouvoir thérapeutique de l'alitement. Mais ne s'agit-il pas surtout d'une action psychologique, le sujet alité étant, par force, isolé d'une partie de ses soucis familiaux. Bien entendu, il ne peut y avoir, dans ce cas, de "double ignorance".

Ceci montre, en tous cas, que, lors d'un traitement médicamenteux, l'analyse des résultats doit franchement séparer les malades ambulatoires des sujets hospitalisés.

Comment, en pratique, se pose, de manière chiffrée, le problème d'un tel essai. On sait qu'un placebo est susceptible de donner 50 % d'améliorations au cours de la crise ulcéreuse. D'autre part, il apparaît qu'un traitement efficace de l'ulcère ne l'ait jamais à 100 % et qu'un % d'amélioration de 70 à 80 % est très satisfaisant.

Supposons qu'on puisse espérer une différence de 20 % entre l'action du placebo et celle du médicament testé, la statistique montre (Schwartz) qu'il faudra comparer 2 groupes de 200 malades identiques, soit 400 sujets.

Ce chiffre, qui peut paraître énorme, est pourtant bien dans l'ordre d'idée de ce que l'on observe pour d'autres essais. Le plus souvent, le nombre de malades exigés est plus élevé : rhume, 1 550 sujets ; cancer du sein, 700 sujets ; anticoagulants, 400 sujets. Par contre, l'efficacité de la streptomycine dans la tuberculose a pu être prouvée sur 100 malades. Mais, aucun traitement de la maladie de Cruveilhier ne possède, et de loin, une efficacité comparable.

Comment obtenir, donc, 400 ulcéreux comparables, c'est-à-dire, selon nos critères : sujets de 20 à 65 ans, appartenant au type psychosomatique équilibré, atteints d'ulcère duodénal, sans syndrome endocrinien évident, indemnes de toute sténose ; en dehors de la première poussée et évoluant depuis moins de 5 ans.

Citons d'abord quelques chiffres :

- la fréquence des ulcères duodénaux par rapport aux ulcères gastriques est de 1, 3 ;

- le type psychosomatique II représente 50 % des ulcères duodénaux.

- Les ulcères duodénaux, aux âges extrêmes, représentent au minimum 10 % des cas.

Ceci veut dire (sans tenir compte des ulcères évoluant depuis plus de 5 ans et à leur première poussée, qui sont également à éliminer) qu'il faudra voir 1 500 ulcéreux pour trouver les 400 cas nécessaires au D. B. T.

Or, la statistique d'un service hospitalier parisien, spécialisé dans l'étude de l'ulcère gastro-duodénal, et possédant une consultation externe très active (Docteur A. Lambling , Hôpital Bichat), montre que 1 000 ulcéreux environ sont vus chaque année (700 nouveaux malades et 300 antérieurement suivis), dont un certain nombre (30 % minimum) ne sera vu qu'une fois, puis sera ultérieurement perdu de vue. Pour obtenir les 1 500 ulcéreux qui sont nécessaires au choix des malades pour le D. B. T., il faudrait consacrer exclusivement, pendant 2 ans, tous les malades à un tel essai. Ceci pose, indiscutablement, des problèmes pratiques considérables.

2° - Etudes successives sur une même population.

L'essai de Newcastle que nous rappelions plus haut, a été conduit ainsi. Mais, étant donné l'évolution spontanément régressive des poussées sur un temps inférieur à un mois, il n'est pas possible d'alterner les deux traitements au cours d'une unique poussée.

De ce fait, c'est l'évolution générale de la maladie ulcéreuse sous l'un ou l'autre traitement qui doit être prise en considération ce qui, nous l'avons montré, est pratiquement im-

possible sous D.B.T.

A supposer même que l'on réussisse à franchir l'obstacle matériel représenté par les années et le nombre de malades nécessaires, il faut savoir que cette alternance de deux traitements d'efficacité différente (ou du placebo et du traitement actif), se heurte à deux ordres de difficultés supplémentaires:

- Si un traitement actif est appliqué en premier et se montre efficace, le suivant n'aura plus qu'à éviter les rechutes. Or, la différence qu'établissent les gastroentérologues entre traitement d'attaque et traitement d'entretien, montre que, de toute évidence, il est plus difficile de juguler une poussée que d'éviter une rechute : un des essais interfère donc sur l'autre ce qui est un obstacle rédhibitoire pour l'application de la méthode.

- avec le temps, les caractères de la maladie ulcéreuse se modifient : type de lésion pariétale, réaction des organes de voisinage, importance du facteur sécrétoire, type psychosomatique du malade. L'alternance des deux traitements les mettra en présence de "cas différents" et ce sur un même malade.

Aussi nous estimons que l'étude successive, en D.B.T., de deux médicaments, sur une même population, n'est pas applicable au cas de la maladie de Cruveilhier.

CONCLUSIONS

La méthode de la double ignorance (D.B.T.) constitue, aux yeux de beaucoup une technique essentielle, sinon exclusive, pour tester les nouveaux médicaments.

Nul ne discute cependant que si, dans certains cas, il pose parfois des problèmes complexes, que nous avons évoqués dans la première partie de ce travail; et qui sont de différents ordres :

- psychologique,
- éthique,
- choix des critères d'efficacité
- choix de la méthode statistique

L'ulcère gastro-duodéal, dont la thérapeutique médicale demeure toujours très empirique, représente à première vue un champ idéal pour les essais avec double ignorance.

En fait, la nature fréquemment psychosomatique de la maladie, loin de justifier le D.B.T., constitue au contraire un obstacle supplémentaire qui s'exerce dans de multiples domaines.

D'autres difficultés naissent de caractéristiques physiopathologiques ou cliniques propres à la maladie.

Regroupant l'ensemble de ces inconvénients particuliers à l'ulcère, nous les avons groupés sous les rubriques suivantes :

- Ethiques
- Complexité étiopathogénique de la maladie ulcéreuse
- Evolution cyclique des poussées et de la maladie ulcéreuse,
- Hétérogénéité psychosomatique des malades,
- Choix des critères d'efficacité.

Analysant ensuite de manière critique une tentative de D.B.T. faite sur 300 ulcères duodénaux en Grande Bretagne, nous avons défini à cette occasion le triple choix qui est à faire avant d'entreprendre tout D.B.T. au cours de la maladie ulcéreuse.

Choix des malades pour avoir une population homogène

Nous concluons que les essais devraient se limiter à des sujets de 20 à 65 ans, de type psychosomatique II, atteints d'ulcère duodénal sans syndrome endocrinien évident, hors de toute sténose, d'une première poussée et d'une évolution supérieure à 5 ans.

Choix des critères d'amélioration :

Nous pensons que les résultats du D.B.T. ne peuvent être jugés que sur l'amélioration de la maladie ulcéreuse. Seule la crise ulcéreuse constitue un test, difficilement doublé par la radio dans le cas de l'ulcère duodénal.

L'amélioration de la douleur dans 50 % des cas par un placebo fait que, pour obtenir une certitude d'efficacité, deux groupes comparatifs de 200 malades sera nécessaire.

Choix de la méthode statistique :

Seule est applicable la comparaison entre deux populations aussi semblables que possible, deux traitements successifs ne peuvent être appliqués à un même malade.

Ainsi, il apparaît qu'un des obstacles majeurs à la pratique de la double ignorance dans la maladie ulcéreuse est le nombre de malades nécessaires, ceux-ci devant être sélectionnés sur une population de 1500 sujets atteints d'ulcère gastro-duodénal.

Faut-il de ce fait renoncer à toute étude scientifique de l'efficacité, sur l'homme, des médicaments anti-ulcéreux ?

Nous ne le croyons pas, et les paroles de sagesse exprimées par Tomenius vont dans le sens de nos pensées :

"Une comparaison individuelle sur des malades soigneusement choisis ayant essayé différents remèdes pour leur mal, pendant de nombreuses années, suivis par le même médecin, et à qui l'on donne le nouveau remède pendant une longue période devrait, dans certaines conditions, être une méthode aussi exacte que celle du D.B.T.

L'influence de la suggestion est la même à tout moment et est réduite en importance par la longueur de l'expérimentation. Une telle investigation ne nécessite pas d'être vérifiée statistiquement. Le but de cette expérience est de renseigner sur l'ino-

cuité du médicament et de dire si l'on peut en attendre un bon résultat clinique.

Un bon produit possède en lui-même les vertus nécessaires pour lui assurer une large diffusion. Des exigences de vérification statistique peuvent compliquer l'investigation et, dans certains cas, l'expérimentateur court le risque d'obtenir des résultats trompeurs, en dépit d'une méthode mathématique exacte".

Pour ma part, avec Bonfils et M'Uzan, nous pensons que les essais thérapeutiques vis-à-vis de l'ulcère gastro-duodénal pourraient se faire en deux temps.

I - Recherche simplifiée d'une efficacité thérapeutique indiscutable :

Les essais doivent porter sur des ulcères rebelles à toute thérapeutique classique et de préférence sur des malades hospitalisés ou maintenus au lit.

Du fait de la sévérité de ces conditions, il est possible de prendre les malades tout venant - ulcères gastrique aussi bien que duodénal - (en excluant, bien entendu, les suspicions de cancer). Si un pourcentage notable de succès est observé, il semble qu'on puisse affirmer l'efficacité de la substance testée.

En cas de doute ou de résultats négatifs, sera entrepris un deuxième temps de recherches plus complexe.

II - Test de la double ignorance orienté

Ce deuxième temps nous semble devoir être pratiqué non pas à l'aveugle, mais en tenant compte des qualités pharmacologiques du produit testé.

Les malades choisis (pour la "randomisation") le seront en tenant compte de cet élément.

Ainsi pour une substance :

- antiseécrétoire : ulcères duodénaux avec hypersecrétion
- psychotrope : ulcère à participation psychosomatique prédominante.
- vasculotrope et protéinothérapie : ulcères rebelles, surtout gastriques.

- antispasmodique : - ulcères troublant l'évacuation gastrique (hors de toute sténose vraie)

etc.....

Dans ces conditions on peut espérer obtenir une réponse statistiquement significative sur un nombre réduit de malades.

Ce nombre ne sera peut-être recueilli que sur une période de temps relativement longue.

Mais, la masse des sujets soumis aux arbitraires du D.B.T. sera, au total, moins importante, ce qui ne peut être qu'un bien.

Car, même avec toute l'indulgence qu'induit le prétexte scientifique, on ne peut reconnaître au D.B.T., dans les meilleures conditions, que la valeur d'un moindre mal, d'une unique voie pour échapper à un empirisme nuisible.

Et il y a parfois plus de courage à renoncer au D.B.T. qu'à l'appliquer systématiquement dans la recherche obstinée d'une justification pseudoscientifique.

Vu, le Président de Thèse

Vu, le Doyen de la Faculté

Professeur Michel CONTE

Professeur Léon BINET

Vu et Permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - BACKMANN (H), KALLIOLA (H), OSTLING (G)
Placebo effect in peptic ulcer and other gastroduodenal disorders.
(Gastroenterologia 1960, 94, 11)
- 2 - BONFILS(S) DE M'UZAN(M)
Colloque privé sur le test de la double ignorance (double blind test)
Communication personnelle.
- 3 - BONFILS (S), LIEFOOGHE (G), DUBRASQUET (M), LAM-BLING (A),
"Ulcère" expérimental de contrainte du rat blanc. III Mise en évidence et analyse du rôle de certains facteurs psychologiques.
(Rev. Franç. Etudes Clin. et Biol., 1960, 5, 1957)
- 4 - CARTER (A.B.)
The placebo, its use and abuse
(Lancet, 1953, II, 823)
- 5 - Cornell university Medical College (Colloque)
How to evaluate a new drug.
(Am. J. of Med. 1954, 721-727)
- 6 - DAILY (M.E.) and BENEFIELD
An evaluation of kutrol in the treatment of uncomplicated duodenal ulcer.
(Gastroenterology 1953, 24, 535-539)
- 7 - DERRICK (S), TROUTON (M.A., M.Sc) M.B., B. Chir. institute of psychiatry, Maudsley Hospital, London
Placebos and their psychological effects.
(Journal of Mental Science 1957, n 431- 344-354)

8 - DOLL (R.), PYGOTT (F.)

Clinical trial of robaden and of cabbage juice in the treatment of gastric ulcer.
(Lancet, 1954, II, 1200)

9 - DOLL (R.), PYGOTT (F.)

Factors influencing the rate of healing of gastric ulcers. Admission to hospital, phenobarbitone and ascorbic acid.
(Lancet, 1952, I, 171)

10 - FABRE (J.)

Utilité et méfaits des placebos dans la recherche et la pratique médicale.
(Med. et Hyg. 1962, 20/538, 159-161)

11 - FAURE (H.)

Placebos et apports substitutifs en médecine.
(Gazette Médicale de France, 2 mars 1960, 697-710)

12 - FLAMANT (R.)

Les essais thérapeutiques.
(Rev. Franç. Et. Clin. Biol. 1962, 7, 351)

13 - FRIEDRICH (L.) et TIBOR

Le traitement dit par placebo dit par placebo de l'ulcère et les épreuves d'activité
(Acta gastro-ent. Belg. 1954, 17, 521-538)

14 - GILL (A.M.)

Pain and the healing of peptic ulcers.
(Lancet 1947, I, 291)

15 - GLASER (E.M.)

volunteers, controls, placebos and questionnaires in clinical trials.
(Medical surveys and clinical trials. Edt. L.J. Witts. Oxford, University Press London 1959)

16 - GREEN (F.H.K.)

The clinical evaluation of remedies
(Lancet 1954, 2, 1085)

17 - HILL (A) BRADFORD

The principles of medical statistics
(Lancet, 1955, 6è édition)

18 - HILL (A.) BRADFORD

The clinical trial
(New Engl. J. Med. 1952, 247 113)

19 - HILL (A) BRADFORD

The clinical trial
(British Med. Bull. 1951, 7, 278)

20 - JOKES (A.)

Umfrage zum placebo problem
(Medizinische, 1956, II, 1240 - 124)

21 - LASAGNA (L.)

A study of the placebo response
(The Am. Jour. of Med. 1954, vol XVI, n° 6, 770-779)

22 - LESLIE (A.)

Ethics and practice of placebo therapy.
(The Am. Jour. of Med. 1954, vol XVI, n° 6, 854-862)

23 - LORRIMAN (G.), MARTIN (W.J.)

Trial of antistatin in the common cold.
(Brit. Med. J. 1950, 2, 430)

24 - MARTINI (P.)

Die unwissentliche versuchanordnung und der sogenannte doppelte Blindversuch.
(Deutsch med. 1957, 82, 597 602)

25 - MODELL (W.) and HOUDE

Factors influencing clinical evaluation of drugs
(J. Amer. Med. Ass. 1958, 167, 2190-2199)

26 - M'UZAN (M. de), BONFILS (S.)

Analyse et classification des aspects psychosomatiques de l'ulcère gastro-duodénal en milieu hospitalier.
(Rev. Franç. Etudes Clin. et Biol., 1961, VI, p.46-57)

27 - M'UZAN (M. de), BONFILS (S.)

Ulcères gastroduodénaux et problèmes psychosomatiques
(Médecine et Hygiène, 1961, 19, 71)

28 - M'UZAN (M. de), DAVID (Ch.)

Préliminaires critiques à la recherche psychosomatique
(Revue Française de Psychanalyse, 1961, 19-39)

29 - PATERSON (R.)

Clinical trial in malignant disease. Part I. Principles
of random selection
(J. Fac. Radiol. 1958, 9, 80)

30 - SCHWARTZ (D.), FLAMANT (R.), LELLOUCH (J.),
ROUQUETTE (C.)

Les essais thérapeutiques cliniques. Méthode scientifique
d'appréciation d'un traitement.
Masson et Cie Ed. 1960

31 - STOLTE (J.B.)

A therapeutic experiment in peptic ulcer
(Lancet, 1950, II, 858-859)

32 - TOMENIUS (J.), SLEISENGER (M.H.)

The double blind test in the evaluation of the therapeutic
effect of drugs
(American journal of digestive diseases, New series,
1958, 3, 411-416)

33- TRUELOVE (S.C.)

Therapeutic trials
(Medical surveys and clinical trials. Edit. L.J. Witts
Oxford university Press, London 1959).



AGEMP
POLYCOPIE

8, rue Dante
PARIS-Ve

Téléphone : ODÉon 58-90